

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

721

Année 1963

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Emile DEBEUX

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 22 Mai 1932 à Paris (XII^e)

L'ETHIONAMIDE

dans le traitement

de la Tuberculose de l'Enfant

Indications - Incidents (90 observations)

Président de Thèse : Monsieur le Professeur Julien MARIE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963

THÈSE

pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Emile DEBEUX

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 22 Mai 1932 à Paris (XII^e)

L'ETHIONAMIDE dans le traitement de la Tuberculose de l'Enfant

Indications - Incidents (90 observations)



Président de Thèse : Monsieur le Professeur Julien MARIE

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHEL (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.).

Doyen : Léon BINET, Membre de l'Institut.

1^{er} assesseur : Jean VERNE ;

2^e assesseur : Gaston CORDIER.

I. — PROFESSEURS

I^o CHAIRES DE SCIENCES EXPÉRIMENTALES.

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)

Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie et pathologie obstétricale	BARGETON (D.)
Physique médicale	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DOGNON (A.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	DJOURNO (A.)
Thérapeutique	DESCREZ (H.)
	N...
	CONTE (M.)

b) *Professeurs à titre personnel :*

Biochimie médicale	DESCREZ (P.)
Biologie médicale	POLONOVSKI (J.)
Embryologie	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	TUCHMANN (H.)
Parasitologie	DEPARIS (M.)
Pathologie chirurgicale	BRUMPT (L.-C.)
Pharmacologie	LAURENCE (G.)
Physiologie	LÉVY (Mlle J.)
Physique médicale	PARROT (J.)
	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES.

a) *Professeurs titulaires :*

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales } Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)

Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)	
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)	
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)	
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	

Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POÏLLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance Trousseau)	TURPIN (R.)

b) *Professeurs à titre personnel :*

Médecine	{	BOUR (H.)
		LHERMITTE (F.)
		PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.

Anatomie	{	CABROL (C.), COUINAUD (C.), GILLOT (C.), OLIVIER (G.).
Anatomie pathologique	{	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.), pr. s. ch., ABELANET (R.), BUSSEY (F.), CHOMETTE (G.), GOUYGOU (Ch.), m. conf., NEZE- LOFF (Ch.), ORCEL (L.), PAILLAS (J.).
Anesthésiologie		KERN (E.), VOURC'H (G.).
Bactériologie		BARBIER (P.), CHRISTOL (D.), LE MINOR (L.), TOURNIER (P.).
Biochimie médicale	{	BAULIEU, Et. m. conf., BOURILLON (R.), CARTIER (P.), DREYFUS (J.-Cl.), GONNARD (P.), KRUEH (J.), JEROME (H.).
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports		PLAS (F.).
Carcinologie	{	BOIRON (M.), DENOIX (P.), MATHE (G.), SELIGMANN (M.).
Dermato-Syphiligraphie		CIVATTE (J.), DUPERRAT (B.).
Electro-Radiologie		LEDoux-LEBARD (G.).
Hématologie	{	BESSIS (M.), BILSKI-PASQUIER (G.), DAUSSET (J.), DUHAMEL (G.).

Histologie	{	COUJARD (R.), pr. s. ch., MAROIS (M.), RACADOT (J.).
Hydrologie		BESANÇON (F.), CORNET (A.).
Hygiène	{	BOYER (J.), pr. s. ch., BLANCHER (G.), CORRE-HURST (Mme L.), SAPIN-JALOUSTRE (H.).
Maladies infectieuses		BASTIN (R.), DUPONT (V.).
Médecine légale	{	DEROBERT (L.), pr. s. ch., FOURNIER (E.), GUENIOT (M.), HADENGUE (A.).
Médecine du Travail		ALBAHARY (C.).
Neuro-chirurgie		PERTUISET (B.).
Obstétrique	{	GRANJON (A.), HERVET (E.), LE LORIER (G.), LEVY (J.), MORIN (P.), MUSSET (R.), ROBEY (M.), SENEZE (J.), SUREAU (C.), THOYER-ROZAT (J.).
Ophtalmologie		BRÉCEAT (P.), DUBOIS (A.), SARAUX (H.).
Orthopédie	{	JUDET (R.), MEARY (R.), POSTEL (M.), RAMADIER (J.).
Oto-rhino-laryngologie		DEBAIN (J.), PIALOUX (P.).
Parasitologie		GOLVAN (Y.), LAPIERRE (J.).
Pathologie chirurgicale	{	BARCAT (J.), BINET (J.-P.), CAUCHOIX (I.), CERBONNET (G.), CHATELIN (C.-L.), DUBOST (Ch.), DUBOST (Cl.), FAUREL (J.), FLA- BEAU (F.), GARBAY (M.), GARNIER (H.), (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES, GERMAIN (A.), LATASTE (J.), LEVEQUE (B.), LOYGUE (J.), MERCADIER (M.), NATALI (J.), PELLE- RIN (D.), PERROTIN (J.), ROBERT (H.), THOMERET (G.).
Pathologie exotique		SCHNEIDER (J.).
Pathologie expérimentale	{	BENHAMOU (J.-P.), BERTHAUX (P.), BOI- VIN (P.), CROSNIER (J.), HARTMANN (L.), LÉPER (J.), MAURICE (J.), MIKOL (Cl.), RICHEL (G.).
Pathologie médicale	{	AUSSANNAIRE (M.), BOUVIER (J.), BOU- VRAIN (Y.), BRICAIRE (H.), BRISSAUD (H.), BROCARD (H.), BUGE (A.), CATINAT (J.), CHRÉTIEN (J.), COBLENTZ (B.), CONTAMIN (F.), COURY (C.), ÉTIENNE (J.-P.), FRE- ZAL (J.), FRITEL (D.), HENNEQUET (A.), HIMBERT (J.), HOUSSET (E.), LAROCHE (Cl.), LESOBRE (R.), MACREZ (C.), MOREAU (L.), NICK (J.), ROYER (P.), TOURNEUR (R.), WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture	{ JOSEPH (R.), LAFOURCADE (J.), LEPERCQ (G.), MANDE (R.), MOZZICONACCI (P.), POLONOVSKI (C.), ROSSIER (A.), VIALATTE (J.).
Pharmacologie	BOISSIER (J.), LECHAT (P.).
Physiologie	{ BARRES (G.), DEJOURS (P.), DURAND (J.), GIRARD, m. conf., HUGELIN (A.), SCHERRER (J.). *
Physique médicale	{ CHANTEUR (J.), GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch., GREMY (F.), m. conf., MILHAUD (G.), PELLERIN (P.), ROUCAYROL (J.-Cl.), TUBIANA (M.), m. conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.), MEYER (A.), RENAULT (P.).
Psychiatrie	PICHOT (P.).
Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.), DUCHE (D.), FLAVIGNY (H.), LAPRESLE (J.).
Rhumatologie	DELBARRE (F.).
Stomatologie	{ CERNEA (P.), CHAPUT (Mme A.), m. c. agr., GRELLET (M.).
Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.), LAMOTTE (M.), MARCHE (J.).
Urologie	{ AUVERT (J.), MOULONGUET (A.), QUENU (L.).

III. -- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

Anatomie	DEBEYRE (J.).
Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P.), AMELINE (A.), pr. s. ch., VERNE (J.-M.).
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.), MAYER (M.).
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.), OFFRET (G.).
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.).
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.).
Clinique psychiatrique	BARUK (H.).
Clinique urologique	KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.), pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale ..	RUDLER (J.), pr. s. ch.

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.).

Secrétaire général de la Faculté ..	M. LENA (J.).
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.).
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.).
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.).
	Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.).
	QUIÉVREUX (E.).

A MES PARENTS.

A TOUS LES MIENS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR
JULIEN MARIE

Professeur de Clinique de Pédiâtrie Sociale
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

*qui nous a fait le grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre
reconnaissance et de notre profond res-
pect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR

J. GERBEAUX

Médecin des Hôpitaux

*qui nous a confié le sujet de cette thèse
et nous a fait bénéficier de son ensei-
gnement à l'Hôpital Léon-Bernard.*

*Avec l'assurance de notre respec-
tueuse et profonde gratitude.*

A MADAME LE DOCTEUR

A. BACULARD

Médecin-Assistant de l'Hôpital Léon-Bernard

*qui a bien voulu nous guider dans ce
travail.*

Avec notre vive reconnaissance.

A TOUS MES MAITRES
A LA FACULTE
ET DANS LES HOPITAUX

L'Ethionamide dans le traitement de la tuberculose de l'Enfant

Indications - Incidents (90 observations)

INTRODUCTION

Le but initial de notre travail a été de préciser les conditions d'emploi de l'Ethionamide dans le traitement de la tuberculose de l'enfant.

Depuis sa découverte et ses premiers essais cliniques en 1957, l'Ethionamide a fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la tuberculose de l'adulte, et il s'est affirmé comme le médicament anti-tuberculeux le plus intéressant après l'Isoniazide.

Les importantes adénopathies de la tuberculose initiale de l'enfant étant peu influencées par les traitements habituels, même par l'Isoniazide, il était intéressant de voir si l'Ethionamide ne serait pas plus efficace. Nous l'avons donc utilisé chez de nombreux enfants suivis au Centre de Pneumo-Phtisiologie de l'Hôpital Léon-Bernard à Brévannes, dans le service du docteur J. Gerbeaux. Les observations que nous avons réunies nous ont permis de préciser les conditions d'emploi de l'Ethionamide chez l'enfant, ses indications, les risques d'incidents que comporte cette thérapeutique. Nous avons employé le médicament, selon les cas, soit par voie générale (80 observations), soit par voie locale (10 observations).

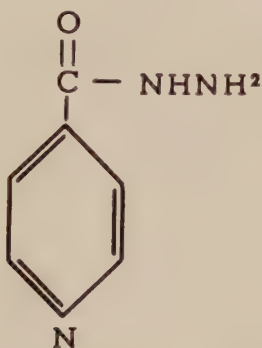
Nous rappellerons tout d'abord les différentes étapes qui ont conduit à la découverte de l'Ethionamide, puis nous parlerons du produit lui-même, avant de rapporter les résultats de notre étude. Nous diviserons celle-ci en deux parties :

- l'Ethionamide employé par voie générale ;*
- l'utilisation locale de l'Ethionamide.*

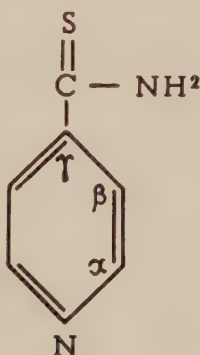
HISTORIQUE

La découverte des propriétés antituberculeuses remarquables de l'Isoniazide devait entraîner de nombreuses recherches ayant pour but de trouver d'autres produits actifs contre le bacille de Koch.

En modifiant de diverses façons la formule de l'Isoniazide, ou Hydrazide isocotinique INH, que nous rappelons ici :



différents corps furent obtenus et étudiés, en particulier un groupe de produits où, conservant le noyau pyridinique, substitué en γ , l'hydrazide était remplacé par différents substituants : parmi ceux-ci le substituant thioamide parut particulièrement intéressant ; ainsi fut obtenu le Thioamide isonicotinique, dont voici la formule :



Dès 1954, GARDNER-WENIS et LEE remarquaient l'activité de ce corps sur la tuberculose de la souris.

RIST et ses collaborateurs, étudiant le même produit, étaient frappés par trois ordres de faits :

— le Thioamide isocotinique se montrait également actif, *in vitro* comme *in vivo*, sur les souches de bacilles tuberculeux isoniazido-résistantes et sur les souches non résistantes ;

— bactéricide *in vitro*, il faisait perdre au bacille son acido-résistance ;

— enfin, la dose efficace *in vivo* chez la souris (1 mg. par souris) était beaucoup plus faible que ne le laissait prévoir la concentration inhibitrice *in vitro* (20 gammas par cm^3).

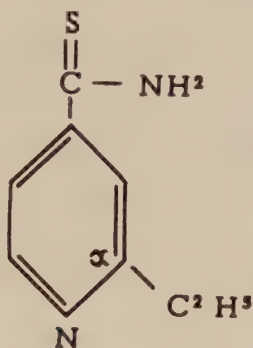
Toutefois, le Thioamide isocotinique s'avérait trop toxique pour pouvoir être utilisé chez l'homme.

MELTZER, LEWIS et KING, ayant remarqué eux aussi le contraste entre l'activité *in vitro* et l'activité *in vivo* de ce nouveau produit, pensèrent qu'il subissait dans l'organisme une modification métabolique, et préparèrent des dérivés de ce corps, parmi lesquels des dérivés méthylés sur l'azote extranucléaire : ces derniers ne se montrèrent pas plus actifs que le Thioamide isonicotinique.

RIST et ses collaborateurs préparèrent de leur côté de nombreux dérivés substitués sur le noyau, plus spécialement en position α , et constatèrent que, contrairement à ce qui se passe pour les dérivés substitués sur le noyau de l'Isoniazide, ils étaient beaucoup plus actifs que le Thionamide d'origine, en particulier en ce qui concerne le dérivé α -éthylé ou Thioamide α -éthyl-isonicotinique. Ce nouveau produit allait se révéler particulièrement intéressant.

L'ETHIONAMIDE

Le Thionamide α -éthyl-isocotinique, ou Ethionamide, ou 1314 Th, a la formule suivante :



L'EXPERIMENTATION IN VITRO ET CHEZ L'ANIMAL

De nombreuses expériences faites par RIST et ses collaborateurs, tant in vitro qu'in vivo chez l'animal, confirmèrent l'activité de ce nouveau produit.

Comme le Thioamide isocotinique, il est actif aussi bien sur les souches bacillaires résistantes aux autres antituberculeux, en particulier à l'Isoniazide, que sur les souches sensibles. Il y a cependant résistance croisée vis-à-vis des thiosemicarbazones et des thiourées disubstituées.

In vitro, il fait perdre son acidorésistance au bacille tuberculeux s'il est ajouté à une culture en pleine croissance, et il est 32 fois plus actif que le Thioamide non substitué : la concentration inhibitrice, étudiée en milieu liquide de Youmans, contenant 10 % de sérum bovin, varie de 0,3 γ à 2,5 γ par cm^3 selon les souches, les souches bovines étant parmi les moins sensibles ; elle est de 0,6 γ par cm^3 vis-à-vis de la souche bacillaire H 37 RV.

In vivo, l'Ethionamide est actif par voie buccale. Chez la souris, il est 4 fois plus actif que le Thioamide isoconitinique, sans être plus toxique ; il est 8 fois plus actif que la Streptomycine et 10 fois moins que l'Isoniazide. Enfin, il est fortement bactéricide, ce caractère le rapprochant plus de l'Isoniazide que de la Streptomycine.

Chez le cobaye également, on retrouve une activité intermédiaire entre l'Isoniazide et la Streptomycine : il est 2 fois plus actif que cette dernière.

La toxicité aiguë de l'Ethionamide est 5 fois moindre que celle de l'Isoniazide, la dose léthale 50 souris étant de 200 mg./kg. pour l'Isoniazide, de 1.000 mg./kg. pour l'Ethionamide.

Quant à sa toxicité chronique, elle est très faible : 250 mg./kg. par jour, administrés chez la souris pendant deux mois, n'entraînant aucun trouble, aucune altération histologique.

En conclusion, on dispose avec l'Ethionamide d'un produit :

- bactéricide pour le BK in vitro et in vivo ;
- actif vis-à-vis des souches résistantes comme des souches sensibles ;
- dont l'activité se situe entre celles de l'Isoniazide et de la Streptomycine ;
- bien toléré par les animaux, et actif par voie buccale ;

RIST et ses collaborateurs allaient toutefois mettre en évidence, in vitro comme in vivo, le développement de bacilles résistants à l'Ethionamide lors de son emploi isolé, cette résistance apparaissant aussi rapidement que pour l'Isoniazide : après une amélioration initiale, souvent spectaculaire, les BK se développent à nouveau, ce qui ne se produit pas si l'on associe un autre médicament auquel le bacille soit sensible.

Pour obtenir des résultats satisfaisants et durables, il faut donc éviter la résistance à l'Ethionamide, et pour cela ne pas l'employer seul, mais toujours associé à au moins un autre antituberculeux auquel le bacille soit sensible.

Tous ces faits étant établis par l'expérimentation au laboratoire, il restait à les confirmer par l'expérimentation clinique ; le 1314 Th semblait appelé à rendre de précieux services ; on avait pu vérifier déjà que, absorbé par voie buccale à la dose quotidienne de 1 gr. pendant quelques jours, il était parfaitement toléré chez l'homme normal et passait facilement dans le sang, entraînant des taux sériques satisfaisants : 3 heures, 6 heures et 9 heures après l'administration orale de 0,50 gr. d'Ethionamide, on retrouve des taux sériques respectifs de 12 γ , 6 γ et 3 γ par cm^3 ; ces taux sont très supérieurs au taux bactériostatique in vitro.

LES ESSAIS CLINIQUES

Les premiers essais cliniques de l'Ethionamide, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire de l'adulte, furent pratiqués dans le service du professeur BROUET, à Paris (11, 12).

Les premiers résultats, concernant des malades traités 3 à 6 mois en moyenne, se montrèrent très encourageants dans leur ensemble et confirmèrent les données fournies par le laboratoire. Le 1314 Th se révéla tout particulièrement précieux dans les tuberculoses anciennes à bacilles résistants, où il permit d'obtenir d'intéressants résultats, tant sur les plans bactériologique que radiologique.

La tolérance digestive du produit, administré en deux prises orales quotidiennes de deux comprimés à 0.25 gr. chacune, s'avérait cependant médiocre. Il entraîne fréquemment en effet de l'anorexie, des nausées, des gastralgies, de la diarrhée, qui obligent à diminuer la dose et retentissent par ailleurs sur la courbe pondérale, une perte de poids étant souvent enregistrée.

Par contre, la toxicité de l'Ethionamide se montrait quasi-nulle sur les fonctions hépato-biliaires, le rein, le système nerveux et les organes hématopoïétiques.

Le 1314 Th allait dès lors être utilisé par de nombreux auteurs dans la tuberculose pulmonaire, et son intérêt se confirmait à mesure que son emploi s'étendait : VERAN (83-84-85-86), SCHERDING (73-74), DADDI (27), CHAMBATTE (18), GERNEZ-RIEUX (42).

Il allait être également employé avec succès dans d'autres formes de tuberculose, les tuberculoses chirurgicales et surtout les méningites tuberculeuses : FOUQUET (36), BROCARD (10) ; sa diffusibilité s'avère en effet satisfaisante dans le liquide céphalo-rachidien après administration orale.

On allait enfin l'utiliser dans la tuberculose infantile, en particulier dans les primo-infections comportant d'importantes adénopathies médiastinales, peu influencées par les traitements habituels.

Les premiers travaux, effectués par BARBE (3), J. GERBEAUX (41), BURCHARD (17), confirmèrent l'efficacité du produit, en particulier dans les primo-infections à bacilles résistants et sur les adénopathies médiastinales volumineuses récentes, DE VOOGD préconisant par ailleurs, du fait de sa très grande efficacité, l'association systématique 1314 Th-INH dans les primo-infections sévères (31-32).

Signalons encore les heureux résultats obtenus par plusieurs auteurs grâce à l'utilisation locale de l'Ethionamide en poudre ou en suspension.

L'efficacité de l'Ethionamide se confirmait ainsi à mesure que son usage se généralisait, mais sa médiocre tolérance s'affirmait également, relativement meilleure cependant chez l'enfant que chez l'adulte. On chercha à l'améliorer, en particulier sur le plan digestif, par divers moyens : fractionnement des doses, posologie progressive en début de traitement, prescription de médications adjuvantes telles que gels d'albumine, bismuth, sorbitol, et surtout administration du produit par voie rectale en suppositoires : on obtient en effet des taux sanguins valables par cette voie d'administration. Plus récemment enfin, on a proposé l'emploi du 1314 Th en perfusion intra-veineuse (GERNEZ-RIEUX), ce qui améliore de façon très importante la tolérance et permet par là même d'étendre les indications du médicament.

Cependant, l'emploi de plus en plus important de l'Ethionamide devait mettre en évidence, outre les incidents d'ordre digestif, la relative fréquence de troubles divers :

— des phénomènes cutanés : acné et lésions rappelant la pellagre, attribuées à une carence en vitamine PP (cette vitamine ayant un effet curatif d'ailleurs remarquable sur ces lésions). Pour DE VOOGD, ces phénomènes d'avitaminose semblent particulièrement nets chez les enfants traités par l'association Ethionamide-Isoniazide. On peut les attribuer à un phénomène de compétition entre l'INH et le 1314 Th d'une part, la vitamine PP d'autre part ; cet antagonisme s'explique par la parenté chimique qui unit ces trois produits, tous trois dérivés de la pyridine.

— des manifestations neuro-psychiques : phénomènes névritiques, syndromes dépressifs ;

— enfin, des troubles en rapport avec une véritable toxicité hépatique : augmentation fréquente du taux des transaminases, et même quelques cas d'ictère, l'hépto-toxicité semblant accrue par l'association à d'autres médicaments anti-tuberculeux tels que la Viomycine, la Cyclosérine, le Pyrazinamide.

— On ne retrouvait par contre ni toxicité rénale, ni toxicité pour le système hémato-poiétique.

Un fait est important à signaler en ce qui concerne tous ces troubles : leur évolution favorable et leur régression spontanée à l'arrêt du médicament, sans aucun signe durable.

ETUDE DE L'ETHIONAMIDE

EMPLOYE PAR VOIE GENERALE

I. — CONDITIONS D'ETUDE

En ce qui concerne l'utilisation par voie générale, nous avons pu réunir 80 observations d'enfants âgés de 6 mois à 16 ans et demi. Ce groupe comporte 37 garçons et 43 filles.

A l'exception de deux enfants qui ont présenté une intolérance digestive absolue nécessitant l'arrêt du médicament au bout de quelques jours, tous les autres ont été traités au moins deux mois. La durée moyenne du traitement a été de huit mois. Elle a parfois été plus longue ; c'est ainsi qu'un de nos enfants a été traité 18 mois. Pour toutes ces observations, nous possédons un recul d'au moins six mois (et de plus de 4 ans pour certaines) après l'arrêt du traitement.

Administration du médicament.

Nous avons dans tous les cas administré le 1314 Th par voie buccale.

Nous avons habituellement calculé la posologie par rapport à la surface corporelle, à l'aide d'une abaque, en estimant que la dose d'Ethionamide est de 1 gr. chez l'adulte idéal, de 1,73 m², ce qui correspond à des doses variant chez l'enfant de 15 à 30 mg. kg., allant parfois jusqu'à 40 mg./kg.

La dose a été répartie en trois prises quotidiennes (parfois en deux prises seulement) de comprimés glutéinisés à 0,25 gr. ou à 0,125 gr., pris avant les repas.

Dans 44 cas, la dose a été administrée d'emblée ; dans 36, elle n'a été atteinte que progressivement, en sept jours en moyenne, par paliers successifs de deux ou trois jours.

Médications associées.

L'Ethionamide n'a jamais été donné seul, mais toujours associé à au moins un autre médicament antituberculeux :

- dans 7 cas : l'INH (10 à 20 mg./kg.),
- dans 51 cas : le PAS (0,30 gr./kg.),
- dans 18 cas : l'INH et le PAS,
- dans 2 cas : le PAS et la Streptomycine (0,05 gr./kg.),
- dans 1 cas : l'INH, le PAS et la Streptomycine,
- dans 1 cas : le PAS et la Cyclosérine.

Par ailleurs, il a été associé dans 30 cas à la cortico-thérapie, le plus souvent sous forme de Delta-cortisone, à la dose de 1 à 2 mg./kg. selon l'âge (dose diminuée de façon très progressive en fin de cure).

L'administration de vitamines du complexe B n'a jamais été systématique.

Indications du traitement.

Nous avons donné le 1314 Th dans les cas suivants :

1° 1314 Th sans corticothérapie : 50 observations :

- adénopathies médiastinales, soit isolées (31), soit associées à des nodules (7) ou à des troubles de ventilation (2) ;
- tuberculoses ulcéro-caséuses post-primaires (3) ;
- nodule en voie de calcification (1) ;
- adénopathies cervicales (5) ;
- adénopathie cervicale associée à une adénopathie médiastinale (1).

2° 1314 Th et corticothérapie associée : 30 observations :

- adénopathies médiastinales volumineuses, soit isolées (11), soit associées à des troubles de ventilation (14) ou à des nodules (2) ;
- miliaire avec méningite (1) ;
- pleurésie (1) ;
- adénopathie cervicale (1).

Surveillance du traitement.

Elle a comporté :

- un examen clinique quotidien, avec étude des courbes de poids et de température ;

— des tubages gastriques répétés tous les mois environ, pour une étude bactériologique comportant la recherche de bacilles de Koch à l'examen direct et après culture sur milieu de Löwenstein ; lorsqu'un BK a été isolé, l'étude de sa sensibilité aux divers médicaments antituberculeux a été systématiquement pratiquée ;

— des bilans radiologiques tous les 15 jours (clichés thoraciques standard de face et de profil, complétés au besoin par des coupes tomographiques de face et de profil), éventuellement des bronchographies ;

— enfin des bronchoscopies en cas de compression bronchique ou devant la menace d'une fistulisation.

II. — LA TOLERANCE DU MEDICAMENT

L'Ethionamide a été toléré de façon satisfaisante par la majorité des enfants auxquels nous l'avons administré. Dans 65 observations sur 80 (soit 81 % des cas) il n'a entraîné en effet aucun incident, ou seulement quelques troubles peu accentués, qui n'ont en aucun cas nécessité l'arrêt de la thérapeutique.

Chez 15 enfants seulement, nous avons vu apparaître des incidents plus sérieux, qui nous ont contraint dans 2 cas à abandonner le traitement quelques jours après l'avoir institué.

LES INCIDENTS DU TRAITEMENT

Ils peuvent être groupés sous diverses rubriques.

1° *Les troubles digestifs.*

Ce sont les plus fréquents : l'anorexie tout d'abord, qui n'est habituellement que passagère, durant deux à trois semaines, beaucoup plus rarement persistante.

Nausées et vomissements sont également d'une relative fréquence. Ils surviennent, soit au début du traitement, cédant alors le plus souvent en quelques jours, surtout si l'on institue la dose progressivement, soit au bout de plusieurs semaines, obligeant à diminuer la dose.

Chez deux enfants, l'institution du 1314 Th a entraîné des vomissements intenses, avec intolérance gastrique absolue, et nous avons dû interrompre le traitement au bout de 5 jours chez l'un, de 4 jours chez l'autre. Ces deux intolérances absolues sont les seules que nous ayons observées, et il est difficile d'incriminer à leur origine le 1314 Th seul, car différents facteurs sont, semble-t-il, intervenus :

— chez l'un de ces enfants, âgé de deux ans, le 1314 Th a été donné (associé à l'INH et au PAS) à la dose de 0,25 gr. (pour une surface corporelle de 30 % par rapport à l'adulte), correspondant à 20 mg./kg. (dose atteinte le 3^e jour seulement) ; des vomissements sont survenus au bout de trois jours, coïncidant avec une importante amygdalite entraînant une fièvre élevée ;

— chez l'autre, âgé de 7 ans, le 1314 Th a été donné (associé au PAS) à la dose de 0,50 gr. (pour une surface corporelle de 60 % par rapport à l'adulte), soit 17,5 mg./kg. Des vomissements très importants ont fait baisser la dose à 0,375 gr. à partir du 4^e jour. Les vomissements persistant, le 1314 Th dut être finalement interrompu. Mais nous devons remarquer que la dose avait été donnée d'emblée, et que le PAS, institué en même temps, avait été administré lui aussi à dose d'emblée maxima.

Plus rare que l'anorexie, les nausées et les vomissements, de la diarrhée est parfois observée, isolée ou associée aux troubles précédents.

S'ils persistent, les troubles digestifs peuvent retentir sur l'état général et entraîner une stagnation pondérale ou même un amaigrissement, ce qui nous paraît beaucoup plus rare que chez l'adulte. Il faut toutefois noter qu'assez souvent, bien qu'elle soit ascendante dans son ensemble, la courbe pondérale est irrégulière chez l'enfant.

2° Les signes d'atteinte hépatique.

Nous avons constaté la survenue de 4 ictères au cours du traitement par l'Ethionamide. L'un d'eux avait tous les caractères d'un ictère d'origine virale.

Les 3 autres, par contre, nous ont fait envisager une cause toxique (observations n° 13, 62, 67).

Survenus respectivement après 2 mois et demi, 4 mois et demi et 5 mois et demi de traitement, ils avaient des caractères cliniques communs : ictères francs, cutanéomuqueux, s'accompagnant d'urines foncées mais de selles normales ; dans un cas, l'évolution a été marquée au 5^e jour par un vomissement sanglant. Le traitement a été chaque fois interrompu, et l'ictère a alors régressé spontanément en 8 à 10 jours. L'absence de signes inflammatoires et de signes de rétention biliaire (les tests de floculation étant normaux), l'existence de signes d'atteinte cellulaire, avec baisse du taux de prothrombine au-dessous de 55 % dans les 3 cas (et jusqu'à 28 % pour l'un d'eux), permettent d'éliminer une coïncidence avec un ictère infectieux et d'affirmer qu'il s'agit d'un ictère nérotique. Le dosage des transaminases le confirme ; il put être fait au cours d'un seul de nos 3 ictères, et montra une élévation très importante (transaminase glutamique oxalo-acétique : 1.100 U., transaminase glutamique pyruvique : 500 U.). Trois semaines plus tard, le taux était revenu à la normale (25 U.), mais le 1314 Th ne fut pas repris.

Dans nos 2 autres observations, par contre, nous avons tenté, une fois l'ictère guéri, de reprendre l'Ethionamide. Dans un cas, cette reprise a entraîné des vomissements incoercibles qui ont obligé à arrêter définitivement la médication. Dans le second, après reprise du 1314 Th à doses plus faibles et très progressives, on a observé, au bout de 12 jours, la réapparition d'un subictère et une élévation à 125 U. du taux des transaminases pyruviques (qui n'avaient pu être dosées lors de l'atteinte initiale) : le traitement fut interrompu alors définitivement, et un mois plus tard, les transaminases étaient revenues à la normale (23 U.).

Nous avons été frappés par la survenue de ces 3 ictères chez nos 80 enfants traités par l'Ethionamide, alors que la toxicité hépatique de ce produit s'était montrée jusque-là peu importante. Les très rares cas d'ictères notés précédemment par différents auteurs l'avaient été chez les adultes et l'Ethionamide y était souvent associé à un autre médicament toxique, tel la Viomycine ou le Pyrazinamide (58, 62). Dans nos 3 observations, il était toujours associé au PAS seul.

Nous ajouterons que nous avons pratiqué des dosages systématiques des transaminases chez plusieurs enfants traités par l'Ethionamide et ne présentant aucun signe clinique d'atteinte hépatique : ils ont tous été normaux.

3° *Les troubles neuro-psychiques.*

Ils ont été très rares. Nous avons noté chez 2 enfants une certaine agitation, chez une troisième un peu d'apathie avec tristesse. Un autre a présenté des pleurs nocturnes et des cauchemars, troubles facilement contrôlés par les sédatifs nervins.

Nous avons observé une seule fois des troubles plus sérieux, chez un enfant de 9 ans traité depuis 3 mois par 1314 Th et PAS, sont apparus des troubles du caractère et des hallucinations visuelles. L'arrêt du traitement a fait céder très vite ces troubles, qui n'ont pas reparu lors de sa reprise quelques jours plus tard.

4° *Les troubles cutanés.*

Nous n'en avons remarqué d'indiscutables que dans 4 observations :

— la première concerne une enfant de 3 ans et demi, chez laquelle le 1314 Th avait été donné à dose d'emblée maxima (0,375 gr.), associé à l'INH et au PAS. Au 8^e jour de traitement apparut un érythème scarlatiniforme de la face antérieure des cuisses : traitée par les antihistaminiques, cette éruption disparut en quelques heures, pour reparaitre le lendemain, au même siège et aussi fugace. La dose de 1314 Th fut ramenée à 0,25 gr., l'INH supprimé, et le traitement put être poursuivi sans ennui. Il est en fait difficile de faire la part de ce qui revient, dans le déclenchement de cet érythème fugace, au 1314 Th, à l'INH ou au PAS associés.

— Chez 3 autres enfants, l'apparition de lésions cutanées est survenue à la suite d'une exposition au soleil :

a) chez une fillette de 9 ans, on vit ainsi apparaître au bout de 15 jours de traitement une acné du visage prédominant sur le front et à la racine du nez, que la vitamine PP (à la dose de 0,20 gr. par jour) fit disparaître en 4 semaines.

b) chez une autre enfant, âgée de 8 ans et demi, nous avons noté l'apparition au 4^e mois du traitement de lésions érythémato-squameuses du dos des mains, disparues en 8 jours sous l'influence de la vitamine PP.

c) enfin, un garçon de 11 ans, traité depuis 3 mois et demi, a présenté des lésions du dos des mains, de la face postérieure du cou, de la racine du nez, ainsi que des régions inguinales et axillaires. Ces lésions, d'abord rouges, puis noirâtres au bout de quelques jours, s'accompagnaient d'une peau sèche, rugueuse, épaissie ; nous avons en outre retrouvé sur le voile du palais de petites taches rougeâtres, et sur la muqueuse jugale quelques éléments punctiformes blanchâtres. Sous l'influence de la vitamine PP, ces lésions ont régressé en 1 mois et demi.

Les lésions cutanées de ces trois enfants, se manifestant comme des phénomènes de photosensibilisation, et correspondant à celles que plusieurs auteurs ont décrites lors des traitements par l'Ethionamide, rappellent l'avitaminose PP ; l'efficacité de la vitamine PP dans leur traitement est un argument en faveur de l'origine carentielle de ces troubles. Nous avons toutefois été frappés par le petit nombre de malades ayant présenté de tels troubles, alors qu'aucun de nos enfants n'avait reçu de vitamines à titre préventif.

LES DIFFÉRENTS FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER LA TOLÉRANCE

La tolérance globale de l'Ethionamide a été la suivante dans nos 80 observations :

— Tolérance nulle (obligeant à l'arrêt du traitement)	2
— Tolérance mauvaise (vomissements répétés, perte de poids, ictères)	13
— Tolérance médiocre (anorexie et stagnation pondérale, érythèmes de photosensibilisation)	34
— Tolérance bonne (aucun trouble)	31

En résumé, la tolérance a été satisfaisante (aucun trouble ou troubles peu accentués) dans 65 cas sur 80 (soit 81 %).

Remarquons que la majorité de nos observations (51 sur 80) concerne des enfants traités par l'association 1314 Th-PAS.

Nous avons étudié l'influence de divers facteurs sur la tolérance de l'Ethionamide :

1° La dose rapportée au poids.

Calculant habituellement la dose en fonction de la surface corporelle des enfants, nous avons voulu voir si la dose par kilo de poids influençait la tolérance. Nos remarques sont résumées dans le tableau suivant :

DOSE DE 1314 Th PAR KILO	≤ 15 mg./kg.	15-20 mg./kg.	20-25 mg./kg.	25-30 mg./kg.	> 30 mg./kg.
Tolérance nulle	0	2	0	0	0
Tolérance mauvaise	3	7	1	2	0
Tolérance médiocre	4	15	12	2	1
Tolérance bonne	2	8	11	7	3
Total des observations	9	32	24	11	4

Ce tableau nous permet de constater que la dose de 1314 Th par kilo de poids ne semble pas influencer la tolérance du produit. C'est ainsi, par exemple, que, chez 9 enfants recevant un maximum de 15 mg./kg., nous avons noté trois mauvaises tolérances, alors que chez les sujets recevant plus de 30 mg./kg., la tolérance a été bonne 3 fois sur 4.

2° L'âge de l'enfant.

	Groupe I 0-3 ans	Groupe II 3-6 ans	Groupe III 6-10 ans	Groupe IV > 10 ans
Tolérance nulle	1	0	1	0
Tolérance mauvaise	3	2	7	1
Tolérance médiocre	5	13	9	7
Tolérance bonne	13	11	7	0
Total des observations	22	26	24	8

Nos trois premiers groupes sont numériquement assez comparables. Ils montrent que la tolérance est dans l'ensemble excellente chez le petit enfant de moins de 3 ans. Elle est par contr beaucoup plus médiocre chez l'enfant de plus de 6 ans.

3° L'association aux autres antituberculeux.

La tolérance de l'Ethionamide paraît sensiblement comparable, quels que soient le ou les autres antituberculeux qui lui sont associés, d'après nos observations. Dans la grande majorité de celles-ci (64 %), le 1314 Th était associé au PAS seul.

4° *L'association à la corticothérapie.*

Comme cela avait été déjà remarqué pour d'autres médicaments anti-tuberculeux, le PAS par exemple, la corticothérapie associée augmente la tolérance du 1314 Th, ce que montre le tableau suivant :

	TOLERANCE DU 1314 Th ASSOCIE A LA CORTICOTHERAPIE	TOLERANCE GLOBALE DU 1314 Th
Tolérance nulle	0	2 soit 2,5 %
Tolérance mauvaise ...	3 soit 10 %	13 soit 16 %
Tolérance médiocre ...	11 soit 37 %	34 soit 42 %
Tolérance bonne	16 soit 53 %	31 soit 39 %

Nous avons, chez nos 30 enfants ayant reçu un traitement hormonal, 90 % de tolérances satisfaisantes (au lieu de 81 %); dans 53 % des cas, aucun trouble n'a été noté (au lieu de 39 %).

A plusieurs reprises, nous avons vu les troubles apparaître à l'arrêt de la corticothérapie, ou disparaître lors de son institution.

Notons cependant que, paradoxalement, trois enfants ont maigri durant le traitement hormonal.

5° *La progressivité des doses.*

Nous avons enfin recherché si la tolérance était, comme nous le pensions, améliorée par l'administration du produit à doses progressives, de façon à atteindre la dose maxima en quelques jours (de 3 à 14 dans nos observations, avec une moyenne de 7 jours). Nos constatations sont résumées dans ce tableau :

	POSOLOGIE D'EMBLEE	POSOLOGIE PROGRESSIVE
Tolérance nulle	1	1
Tolérance mauvaise ...	3	10
Tolérance médiocre ...	18	16
Tolérance bonne	22 soit 50 %	9 soit 25 %
Total des observations .	44	36

Nous avons eu la surprise de constater ainsi que, dans l'ensemble, l'administration progressive du 1314 Th ne semblait pas améliorer sa tolérance, bien que nous ayons observé des cas indiscutables, où, non supporté à dose forte d'emblée, il n'a été toléré que repris à doses progressives : nous avons habituellement remarqué ces faits chez des enfants déjà grands.

Il nous semble donc que l'on peut sans inconvénients donner d'emblée l'Ethionamide à la dose prescrite chez l'enfant de moins de 10 ans, et qu'il vaut mieux atteindre cette dose progressivement chez l'enfant plus âgé.

En conclusion de notre étude sur la tolérance de l'Ethionamide, nous avons constaté un certain nombre de faits :

La tolérance est meilleure chez l'enfant que chez l'adulte ; elle est particulièrement bonne chez l'enfant de moins de 3 ans.

Associé dans 64 % des cas au PAS, dans 22 % à l'INH et au PAS, le 1314 Th n'a cependant donné lieu à aucun trouble dans 31 observations (39 %), et dans 34 autres, il n'a entraîné qu'une certaine anorexie et une stagnation pondérale souvent transitoire, ou encore quelques réactions cutanées curables par la vitamine PP. Dans aucun cas, la thérapeutique n'a dû être interrompue.

Il semble y avoir une certaine prédisposition individuelle puisque la tolérance est indépendante de la dose par kg. de poids.

L'administration progressive n'améliore pas la tolérance, sauf parfois chez l'enfant de plus de 10 ans. L'association à la corticothérapie diminue par contre nettement les risques d'incidents.

Nous ne pouvons pas dire si l'adjonction de vitamine PP diminue la fréquence des troubles, car nous ne l'avons jamais associée systématiquement. Cependant, dans les rares cas où nous l'avons prescrite à titre curatif, elle a eu un effet net.

D'une façon générale, l'administration d'Ethionamide par voie buccale est possible chez l'enfant dans la presque totalité des cas.

III. — L'ACTION DU TRAITEMENT

Il est difficile d'apprécier de façon exacte les résultats thérapeutiques au cours d'une tuberculose initiale : les signes cliniques sont en effet habituellement minimes, pour ne pas dire absents ; fréquemment, les images radiologiques régressent lentement de façon spontanée ; parfois au contraire, même correctement traitées, elles peuvent se majorer transitoirement ; enfin, sur le plan bactériologique, on ne retrouve bien souvent, malgré des examens répétés, aucun bacille dont on puisse tester la sensibilité aux médicaments employés.

Cette difficulté s'accroît lorsqu'il s'agit de juger des résultats d'un médicament comme l'Ethionamide qui, dans la très grande majorité de nos observations, a été donné devant l'échec des autres antituberculeux (essentiellement l'association INH-PAS), donc avec un décalage de plusieurs semaines ou de plusieurs mois par rapport au début de la maladie. Ceci empêche toute comparaison rigoureuse avec un groupe témoin.

Dans nos observations, nous avons toutefois essayé d'apprécier avec le plus d'exactitude possible l'action du 1314 Th sur le triple plan clinique, bactériologique et radiologique.

Notre matériel d'étude a comporté 80 observations. 73 seulement ont pu être retenues pour juger de l'efficacité du 1314 Th donné per os ; en effet, dans deux cas, une intolérance absolue nous a obligé à interrompre rapidement le médicament, et nous avons dû éliminer cinq autres observations en l'absence de documents radiologiques valables.

Les indications de l'Ethionamide dans les 73 observations retenues ont été les suivantes (l'une de nos observations comportait une double indication) :

A. - 1314 Th associé à un ou plusieurs antituberculeux (44 observations, 45 indications).

- Adénopathies médiastinales isolées : 28 ;
- adénopathies médiastinales associées à des nodules : 7 ;
- adénopathies médiastinales associées à des troubles de ventilation : 2 ;
- nodules en voie de calcification : 1 ;
- tuberculoses ulcéro-caséeuses post-primaires bacillifères : 3 ;
- adénopathies cervicales externes : 4 (dont l'une comportait également une adénopathie médiastinale).

B. — 1314 Th associé à un ou plusieurs antituberculeux et à la corticothérapie (29 observations).

- adénopathies médiastinales isolées : 11 ;
- adénopathies médiastinales associées à une opacité segmentaire : 13 ;
- adénopathies médiastinales associées à des nodules : 2 ;
- pleurésie à rebonds : 1 ;
- miliaire avec trouble de ventilation : 1 ;
- adénopathies cervicales externes : 1.

Dans 9 seulement de nos 73 observations, le 1314 Th a été donné d'emblée.

Nous étudierons successivement l'action du 1314 Th sur l'état général, sur les signes radiologiques, enfin sur les signes bactériologiques, avant d'envisager quelques cas particuliers.

L'ÉTAT GÉNÉRAL

L'administration d'Ethionamide aux enfants perturbe parfois leur développement pondéral. Nous avons noté dans 22 observations une courbe de poids stationnaire pendant le traitement, et dans 10 autres, une chute pondérale, survenue dans 3 cas malgré la corticothérapie associée.

Chez quelques enfants, le poids est resté stationnaire de façon transitoire seulement, au cours des premières semaines de traitement, pour augmenter normalement ensuite. Cette ascension pondérale est particulièrement nette chez les nourrissons. Notons enfin que, même chez les enfants ayant grossi pendant le traitement, la courbe a été souvent assez irrégulière.

Nous avons observé chez 6 enfants qui étaient subfébriles malgré le traitement par Isoniazide et PAS, le retour à l'apyrexie quelques jours après l'institution du 1314 Th. La vitesse de sédimentation, lorsqu'elle était accélérée, est redevenue normale en quelques semaines.

LES SIGNES RADIOLOGIQUES

Nous rappelons que nous avons pratiqué des examens radiologiques bi-mensuels de nos malades traités par l'Ethionamide, ainsi que des tubages répétés environ tous les mois, et que des bronchoscopies ont été faites lorsqu'une diminution important du volume ganglionnaire laissait prévoir l'existence d'une fistule.

A. - Effets radiologiques du 1314 Th associé à un ou plusieurs autres anti-tuberculeux (41 observations).

Pour classer les résultats, nous avons employé la terminologie suivante :

- effet nul : aucune modification du volume de l'adénopathie pendant toute la durée du traitement ;
- effet médiocre : diminution modérée du volume ganglionnaire ;
- effet tardif : diminution notable de l'adénopathie obtenue plus de 2 mois après le début du traitement ;
- effet net : réduction importante du volume ganglionnaire en moins de 2 mois.

1° Adénopathies médiastinales isolées (28 observations).

Nos résultats d'ensemble sont résumés dans le tableau suivant :

	NOMBRE TOTAL DE CAS	ADENO- PATHIES DATANT	ADENO- PATHIES DATANT
		DE ≤ 6 MOIS	DE > 6 MOIS
Effet nul	10	2	8 (1 fistule)
Effet médiocre	4	3	1 (1 fistule)
Effet net mais tardif	6	4 (1 fistule) (1 BK cult.)	2 (1 BK direct)
Effet net obtenu en moins de 2 mois	8	5 (1 fistule)	3 (1 BK direct)
Total des observations	28	14	14

Ainsi, dans 14 cas sur 28, le 1314 Th a permis d'obtenir une diminution franche du volume ganglionnaire. Dans ces 14 observations, il était associé le plus souvent (9 fois) au PAS. Il était dans les autres cas associé à l'INH (2 fois), à l'INH et au PAS (2 fois), à la Streptomycine et au PAS (1 fois).

Les résultats satisfaisants apparaissent presque 2 fois plus fréquents dans les adénopathies récentes (n'ayant pas plus de 6 mois) que dans celles évoluant depuis plus de 6 mois : 9 sur 14 dans le premier groupe, 5 sur 14 dans le second ; dans ce groupe, d'ailleurs, les meilleurs résultats ont été obtenus sur les adénopathies les plus récentes.

Sur nos 14 excellents résultats (8 obtenus en moins de 2 mois, 6 en plus de 2 mois), on peut formuler des réserves dans 5 observations :

— dans 2 cas en effet, la bronchoscopie a mis en évidence une fistule ganglio-bronchique, susceptible d'expliquer à elle seule la régression de l'image radiologique ;

— dans 3 autres cas, on a retrouvé du BK en cours de traitement (2 fois à l'examen direct seulement, 1 fois à la culture) ; mais on n'a pas découvert de fistule visible à la bronchoscopie chez ces 3 enfants.

Remarquons, en ce qui concerne les 14 adénopathies anciennes, que les traitements précédents, poursuivis pendant au moins 6 mois, n'avaient eu aucun effet, et que le 1314 Th s'est montré cependant remarquablement actif sur 5 d'entre elles.

Nous allons rapporter une observation particulièrement évocatrice d'adénopathie récente (observation n° 30) :

B... Julien, 2 ans et demi.

Cuti négative en mars 1958, positive en octobre 1958. Radiologiquement, très volumineuse adénopathie hilare droite et adénopathie hilare gauche. Tubages négatifs.

Traitement institué le 16-10-58 : INH-PAS. Mais devant l'importance du volume ganglionnaire inchangé au bout d'un mois, on remplace l'INH par le 1314 Th le 21-11-58.

En janvier 1959, soit en moins de 2 mois, régression considérable des adénopathies, en particulier à droite, qui se poursuit aux examens radiologiques ultérieurs.

Le 1314 Th, donné à la dose de 0,30 gr. (surface corporelle : 30 % par rapport à l'adulte, poids : 12,650 kg.), soit 22,5 mg./kg., dose atteinte en 5 jours, n'a donné lieu à aucun trouble.

En résumé, action remarquable, en moins de 2 mois, du 1314 Th (associé au PAS) sur une primo-infection récente avec de volumineuses adénopathies médiastinales. Bonne tolérance.

2° *Les 13 autres observations* sont assez disparates :

— 7 observations concernant des adénopathies médiastinales associées à des nodules : nous avons observé sur l'ensemble des lésions deux résultats nets obtenus en moins de 2 mois, un effet médiocre et 4 effets nuls.

— 2 autres concernent des adénopathies associées à des opacités segmentaires : nous avons eu un effet net en moins de 2 mois, un autre tardif.

— 1 nodule, en voie de calcification, évoluant depuis 13 mois, n'a été nullement influencé.

— Enfin, 3 tuberculoses ulcéro-caséeuses post-primaires n'ont pas été améliorées du point de vue radiologique ; mais l'expectoration a été stérilisée et une exérèse a pu chaque fois être faite dans de bonnes conditions, avec des résultats très satisfaisants.

B. - *Effets radiologiques du 1314 Th associé à un ou plusieurs autres antituberculeux et à la corticothérapie* (28 observations).

1° *Adénopathies médiastinales isolées* (11 cas).

Dans 6 cas (3 datant de moins de 6 mois, 3 remontant à plus de 6 mois), on a obtenu une régression rapide, en moins de 2 mois, du volume ganglionnaire, mais dans 3 cas de ces observations, des réserves sont à faire : l'une à cause de la présence de BK à l'examen direct dans un tubage en cours de traitement faisant suspecter une fistulisation, les 2 autres du fait de la survenue d'un rebond à l'arrêt de la corticothérapie. Parmi les 3 cas où le résultat a été indiscutablement excellent, une observation est particulièrement démonstrative (observation n° 52) :

B... Roger, 1 an.

Cuti positive le 20 février 1961, sans notion de cuti antérieure. Radiologiquement, adénopathie hilairaire droite et trouble de ventilation du lobe supérieur droit. Tubages négatifs.

Traitement institué le 25-2-61 : INH-PAS-Corticothérapie. Le trouble de ventilation régresse et le traitement hormonal est interrompu le 6-5-61.

L'apparition alors d'une volumineuse adénopathie latéro-trachéale droite (n'entraînant pas de compression à la bronchoscopie) fait entreprendre le 17-5-61 un traitement par 1314 Th et corticothérapie, le PAS étant poursuivi et l'INH interrompu.

En août, soit au bout de 3 mois, l'adénopathie latérotachéale droite a nettement régressé. La corticothérapie est arrêtée le 28-8-61 et l'amélioration se maintient sur les clichés ultérieurs.

Le 1314 Th a été prescrit à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 25 %, poids : 9,400 kg), soit 40 mg/kg, dose donnée d'emblée et supportée sans aucun incident.

En résumé, excellent résultat du traitement par 1314 Th-corticoïdes, associé au PAS, sur une adénopathie latérotachéale droite récente. Bonne tolérance.

Dans une observation d'adénopathie persistant depuis plus de 6 mois, la diminution du volume ganglionnaire a été discrète.

Dans les quatre derniers cas, l'association 1314-Th-corticoïdes n'a entraîné aucune amélioration radiologique.

2° Adénopathies médiastinales associées à un trouble de ventilation (13 cas).

Dans 7 observations, nous avons observé le nettoyage total de l'opacité segmentaire et une nette régression du volume ganglionnaire. Ce résultat a été durablement acquis et il n'y a pas eu de rebond. Voici l'une de ces observations (observation n° 44) :

K... Noïra, 5 ans.

Cuti négative en octobre 1959, positive en novembre 1960 (découverte à l'occasion d'un érythème noueux). Sur les premiers clichés : très volumineuse adénopathie latéro-trachéale droite déviant la trachée et adénopathie hilare droite. Tubages positifs (BK sensible à INH-PAS-Streptomycine-1314 Th).

Traitement : INH-PAS le 19-11-60.

Le 15-12-60, apparition d'un trouble de ventilation du segment apical du lobe supérieur droit, et le 27-12-60, à la bronchoscopie, importante compression de la trachée et de la bronche droite. La corticothérapie est alors instituée le 28-12-60. Elle reste sans effet et on lui adjoint au bout de 3 semaines du 1314 Th, l'INH étant arrêté, le PAS poursuivi. Tubages désormais constamment négatifs. Un mois après le début du 1314 Th, régression nette des adénopathies et du trouble de ventilation et disparition de la compression trachéo-bronchique à la bronchoscopie, pas de rebond à l'arrêt de la corticothérapie (le 11-4-61). Image thoracique sensiblement normale en mai 1961. Le 1314 Th est poursuivi jusqu'au 23-12-61.

Il a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 40 %, poids : 18,500 kg.), soit 20 mg./kg., dose atteinte en 5 jours. Le poids est resté stationnaire pendant le traitement.

En résumé, alors que la corticothérapie (associée à INH-PAS) n'avait eu aucun effet sur une volumineuse adénopathie et un trouble de ventilation, dans une primo-infection récente, l'adjonction de 1314 Th (en remplacement de l'INH) a été suivie d'un excellent résultat, tant sur les plans bactériologique que radiologique et bronchoscopique. La tolérance a été médiocre.

— Dans 4 observations, l'action n'a été que partielle et l'arrêt de la corticothérapie a été suivi de rebond dans 2 cas, dont l'un a comporté en outre une fistule.

— Dans 2 observations, l'association 1314 Th-corticoïdes a été sans effet alors que la primo-infection remontait à plus de six mois.

3° *Les 4 dernières observations sont disparates :*

— 2 concernent des adénopathies médiastinales associées à des nodules parenchymateux. Dans un cas, l'adénopathie a régressé en un mois, le nodule en 3 mois et demi ; dans l'autre cas, seul le nodule a régressé, en 4 mois.

— La 3° est une miliaire avec un trouble de ventilation du lobe supérieur droit : la miliaire a disparu en trois semaines, par contre l'opacité segmentaire n'a régressé que partiellement.

— La dernière observation, très caractéristique, concerne une pleurésie à rebonds (observation n° 41) :

B... Marlène, 12 ans et demi.

Cuti négative en décembre 1959, positive le 23 juin 1960 (découverte à l'occasion d'une pleurésie séro-fibrineuse gauche). Tubages négatifs. BK non retrouvé dans le liquide pleural.

Traitement institué le 1-7-60 : INH-PAS et corticothérapie (cette dernière pendant 2 mois). La pleurésie régresse rapidement, mais reparaît à l'arrêt des corticoïdes. La corticothérapie est alors reprise de septembre à novembre 1960. Elle fait à nouveau disparaître la pleurésie, mais lors de son arrêt, on assiste à un second rebond pleural.

On reprend alors pour la 3° fois, le 7-12-60, le traitement hormonal, associé cette fois au 1314 Th (l'INH étant poursuivi, le PAS interrompu). Le 13-12-60, disparition complète de l'image pleurale. Le 1-1-61, arrêt de la corticothérapie. Pas de rebond ultérieur. Le 1314 Th est interrompu le 5-3-61.

Il a été donné à la dose de 0,75 gr. (surface corporelle : 80 %, poids : 49,500 kg.), soit 15 mg./kg., dose atteinte en 3 jours. La courbe pondérale a été irrégulière pendant le traitement.

En résumé : excellent résultat du 1314 Th (associé à une cure hormonale et à l'INH) sur une pleurésie dont l'hormono-thérapie associée à INH-PAS n'avait pas empêché 2 rebonds successifs. La tolérance a été médiocre.

CONCLUSIONS DE CETTE ÉTUDE RADIOLOGIQUE

Certes l'Éthionamide ne nous a pas donné des résultats toujours aussi brillants que nous l'escomptions ; mais il a été administré dans 60 cas sur 69 après plusieurs semaines ou plusieurs mois de traitement inefficace par les autres médicaments antituberculeux. Ce n'est que dans 9 observations qu'il a été donné d'emblée, comme traitement d'attaque. Or il semble bien que les résultats soient d'autant plus favorables que les lésions sont plus récentes.

1° Adénopathies médiastinales isolées.

L'intérêt de la précocité du traitement est évident dans ces cas : nous avons en effet observé 9 diminutions importantes du volume ganglionnaire sur 14 observations de primo-infections datant de moins de 6 mois, et 5 seulement (sur 14 observations également) en cas de primo-infections de plus de 6 mois.

Nous avons comparé l'action sur les adénopathies médiastinales du 1314 Th et de l'INH. Cette comparaison n'a pu être valablement faite que pour les lésions datant de moins de 6 mois, seul cas où nous ayons pu étudier un groupe témoin : nos enfants étant habituellement traités d'emblée par INH-PAS, il ne nous a pas été possible en effet de constituer un groupe témoin valable pour les lésions plus anciennes. En ce qui concerne celles-ci, nous nous contenterons de rappeler que le 1314 Th a été très actif chez 5 de nos 14 enfants non améliorés par l'INH et le PAS.

Comparant les résultats obtenus chez nos 14 enfants traités par le 1314 Th dans les 6 premiers mois de la découverte de leur primo-infection et ceux obtenus chez 14 enfants traités d'emblée par INH-PAS, nous avons pu dresser le tableau suivant :

	1314 Th	INH
Effet nul	2	1
Effet médiocre	3	4
Effet net tardif	4 (1 fistule) (1 BK culture)	7 (2 BK direct)
Effet net en moins de 2 mois	5 (1 fistule)	2
Total	14	14

Nous avons obtenu, avec l'Isoniazide, comme avec l'Éthionamide, 9 résultats satisfaisants sur 14 : dans 2 cas, la présence de bacilles au tubage pouvait faire évoquer une fistulisation.

Sur les 9 bons résultats, 2 ont été acquis en moins de deux mois avec l'INH, 5 avec le 1314 Th ; 7 ont été acquis en plus de deux mois avec l'INH, 4 avec le 1314 Th.

Il est difficile de conclure sur un si petit nombre d'observations. Il semble cependant que l'Ethionamide et l'Isoniazide aient une efficacité sensiblement comparable sur les adénopathies médiastinales récentes ; celle de l'Ethionamide paraît plus rapide.

Nous avons comparé également les résultats obtenus, sur des adénopathies médiastinales particulièrement volumineuses, par les deux associations 1314 Th-corticoïdes et INH-corticoïdes. Ceci est résumé dans le tableau suivant :

	1314 Th - Corticoïdes	INH - Corticoïdes
Effet nul	4	7 (4 rebonds)
Effet modéré	1	6 (1 fistule, 4 rebonds)
Effet net	6 (1 fistule, 2 rebonds)	11 (1 fistule, 6 rebonds)
Total	11	24

Face à 11 enfants ayant reçu l'association 1314 Th-corticoïdes, 24 ont été traités par l'association INH-corticoïdes.

A effet immédiat sensiblement comparable, le 1314 Th a l'avantage, par rapport à l'INH, d'entraîner moins de rebonds ganglionnaires à l'arrêt de la corticothérapie. En effet, nous n'avons observé que 2 rebonds sur 11 cas d'enfants traités par le 1314 Th (18 %), alors que nous en avons eu 14 sur 24 enfants traités par l'INH (58 %) ; sur ces 14 rebonds, 4 concernent des adénopathies non influencées pendant la durée du traitement mais ayant augmenté de volume à son arrêt.

Il nous semble donc qu'en présence d'adénopathies particulièrement volumineuses, il faille donner la préférence à l'association Ethionamide-corticoïdes.

2° Adénopathies associées à un trouble de ventilation.

Là aussi, l'association Ethionamide-corticoïdes permet de diminuer la fréquence des rebonds : nous n'en avons en effet observé que 2 cas sur 13 observations.

3° Autres cas.

Nous ne pouvons en tirer de conclusions définitives, vu leur nombre insuffisant dans nos observations :

— les nodules nous paraissent être influencés de manière sensiblement comparable par l'Ethionamide et par l'Isoniazide ;

— dans les tuberculoses ulcéro-caséuses post-primaires, l'intérêt de l'Ethionamide est surtout d'éviter l'extension des lésions et de permettre, en les stérilisant, une exérèse dans des conditions satisfaisantes.

LES SIGNES BACTERIOLOGIQUES

Chez nos 73 enfants, des tubages gastriques ont été pratiqués tous les mois environ, en présence d'adénopathies externes, des ponctions ganglionnaires ont été naturellement systématiques.

A. - *Avant le début du traitement par l'Ethionamide*, nous avons retrouvé des bacilloscopies positives chez 26 malades :

- 21 cultures positives ;
- 5 examens directs positifs, avec des cultures négatives.

Chez nos 47 autres malades, toutes les bacilloscopies pratiquées avant l'institution du 1314 Th étaient négatives, tant à l'examen direct qu'après culture.

Sur les souches isolées, des tests de sensibilité aux divers médicaments anti-tuberculeux (Isoniazide, Streptomycine, PAS, Ethionamide) ont été faits. Ces tests ont été exécutés par comparaison avec une souche témoin, H 37 RV. Nous considérons qu'une souche est franchement résistante à l'INH lorsqu'elle pousse en présence d'un gamma par ml., qu'elle n'est que partiellement résistante lorsque le BK pousse en présence de 0,1 à 1 gamma par ml. Une souche est franchement résistante à la Streptomycine lorsque le BK pousse en présence de 1 à 5 gammas par ml. ; elle n'est que partiellement résistante lorsqu'il pousse en présence de 0,5 à 1 gamma par ml. Pour le PAS, on admet des chiffres à peu près comparables à ceux de l'INH. En ce qui concerne l'Ethionamide, il est plus difficile de donner des chiffres précis ; les tests sont en effet de réalisation beaucoup plus délicate, étant donné l'instabilité du produit dans les milieux de culture. On admet toutefois que le BK est sensible lorsqu'il est inhibé presque totalement par 0,8 à 1 gamma par ml. d'Ethionamide.

Parmi les 26 bacilloscopies positives que nous avons obtenues avant d'instituer le 1314 Th, 3 concernent des enfants porteurs d'adénopathies cervicales, et nous y reviendrons dans une étude spéciale.

Chez les 23 autres malades, nous avons pu isoler 19 souches de bacilles, l'examen direct du liquide de tubage ayant seul été positif dans les 4 autres cas.

L'étude des 19 souches isolées n'a pas révélé de résistance à l'Ethionamide ni au PAS. Par contre, des résistances ont été constatées en ce qui concerne l'Isoniazide et la Streptomycine :

- 10 souches étaient franchement résistantes à l'INH ;
- 3 n'étaient que partiellement résistantes à l'INH ;
- 5 souches étaient franchement résistantes à la Streptomycine ;
- 3 n'étaient que partiellement résistantes à la Streptomycine.

Notons pour terminer que, dans 6 cas, le BK était résistant à la fois à l'INH et à la Streptomycine, que dans 4 autres observations il était entièrement sensible à ces 2 médicaments.

1° 8 observations sont particulièrement démonstratives de l'action du 1314 Th sur des tuberculoses primaires ou post-primaires à émissions bacillifères répétées. Dans 7 cas de ces 8 observations, le bacille était résistant à la Streptomycine, à l'INH ou à ces deux produits.

— Dans 3 observations (n° 2, 20, 21), il s'agissait de tuberculoses ulcéro-caséuses post-primaires excavées très bacillifères dont le bacille était résistant à la fois à l'INH et à la Streptomycine.

Le 1314 Th a entraîné la stérilisation des lésions en moins d'un mois dans deux cas, et a permis une exérèse lobaire avec d'excellents résultats post-opératoires.

La 3° observation, concernant une tuberculose multi-excavée, est particulièrement intéressante à rapporter (observation n° 21) :

R... Céline, 16 ans et demi.

Cuti positive en 1954. Pas de notion de cuti antérieure. Sur les clichés de 1954, tuberculose pulmonaire bi-latérale, avec bacilloscopies positives.

Le traitement institué alors, par INH-PAS-Streptomycine, est suivi régulièrement pendant 6 mois, puis de façon irrégulière pendant 18 mois ; il est interrompu complètement au bout de 2 ans, en 1956.

En 1959, altération de l'état général, et accélération très importante de la vitesse de sédimentation. Les radiographies mettent alors en évidence une tuberculose multi-excavée du champ droit et une caverne sous-claviculaire gauche. Les bacilloscopies sont positives, le BK se révèle résistant à plus de 100 gammas d'INH et partiellement résistant à la Streptomycine. On donne alors, à partir du 11-4-59, du 1314 Th associé au PAS et, un mois plus tard, à la Cyclosérine.

En mai, les bacilloscopies sont encore positives à l'examen direct et à la culture. En juin, on ne retrouve le BK qu'en culture. Tous les tubages ultérieurs sont négatifs.

La vitesse de sédimentation se normalise progressivement. Radiologiquement, l'importance et l'ancienneté des lésions ne pouvaient guère faire espérer d'amélioration franche ; le 1314 Th permet néanmoins de pratiquer une pneumonectomie droite le 8-7-59, tandis que la régression et la calcification de la caverne sous-claviculaire gauche se poursuivent sur les clichés ultérieurs.

Le 1314 Th est arrêté le 2-2-60.

Donné à la dose de 1 gr. (surface corporelle : 80 %, poids : 44 kg.), soit 22,5 mg./kg., dose atteinte en 14 jours, il a été bien supporté pendant 4 mois et demi, puis sont apparus quelques vomissements et une légère chute pondérale.

En résumé, le 1314 Th (associé à la Cyclosérine et au PAS), a permis de négativer les tubages en moins de 2 mois à l'examen direct. Une seule culture positive a été trouvée 2 mois après le début du traitement, puis les tubages ont été constamment négatifs et une exérèse a pu être faite dans de bonnes conditions. La tolérance a été médiocre.

— *Les 5 autres observations* concernaient des tuberculoses primaires comportant des adénopathies médiastinales associées ou non à des opacités segmentaires. Dans l'une de ces observations (n° 24), les bacilloscopies avaient été fréquemment positives, mais à l'examen direct seulement ; les cultures avaient toujours été négatives. Après l'institution du 1314 Th, les tubages ont encore été positifs (toujours à l'examen direct seulement) pendant 2 mois et demi, puis ils ont été constamment négatifs.

Dans les 4 autres observations, les tubages fréquemment positifs avaient permis d'isoler un bacille résistant à l'INH, à la Streptomycine ou à ces deux antibiotiques. A partir de l'institution du 1314 Th, on n'a plus jamais observé de bacilloscopie positive (observation n° 4, 39, 54, 63).

L'observation 54 est particulièrement évocatrice :

B... Abdelkader, 7 ans.

Cuti négative en mai 1960, positive en novembre 1960. Radiologiquement, adénopathies hilaires bilatérales et trouble de ventilation du segment dorsal du lobe supérieur gauche. Tubages positifs les 5, 6 et 15 décembre 1960 (le BK se révélera totalement résistant à l'INH).

Traitement institué le 12-12-60 : INH-PAS et corticothérapie. Le trouble de ventilation régresse, et les corticoïdes sont arrêtés le 6-1-61.

Une bronchoscopie, le 17-1-61, montre une compression de la bronche lobaire supérieure droite à son origine. Le 13-2-61, tubage à nouveau positif. Les adénopathies hilaires persistent, surtout volumineuses à droite. On interrompt alors l'INH, que l'on remplace le 21-2-61 par le 1314 Th, et l'on reprend en même temps la corticothérapie.

Tous les tubages ultérieurs sont négatifs, par contre les clichés successifs ne montrent pas de modification des images radiologiques. La corticothérapie est arrêtée le 11-6-61, le 1314 Th est poursuivi jusqu'au 12-3-62 : les clichés sont alors inchangés, toutefois la bronchoscopie est redevenue normale.

Le 1314 Th, donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 45 %, poids : 20 kg. 900), soit 19,5 mg./kg., dose atteinte en 3 jours, n'a entraîné aucun incident notable.

En résumé, le 1314 Th associé aux corticoïdes (et au PAS), donné en présence d'importantes adénopathies médiastinales 3 mois après la découverte de la primo-infection, n'a pas entraîné d'amélioration radiologique ; il a cependant obtenu la disparition des signes de compression constatés à la bronchoscopie, et a eu par ailleurs un effet remarquable sur les bacilloscopies, jusque là constamment positives, qu'il a négativées dès le premier mois. La tolérance a été bonne.

2° 7 autres observations sont également très démonstratives de l'action du 1314 Th sur les bacilles résistants à l'INH ou à la Streptomycine. Il s'agit de tuberculoses primaires comportant des adénopathies médiastinales isolées (observations n° 3, 18 et 58) ou associées, dans un cas, à un trouble de ventilation (observation n° 48), 3 autres fois à un nodule parenchymateux (observations n° 8, 35 et 60).

Dans toutes ces observations, une ou deux cultures positives avaient été notées avant le traitement par l'Ethionamide et le bacille était dans tous les cas résistant à l'INH ; dans deux observations, il était en outre résistant à la Streptomycine.

Chez un seul de ces 7 malades (n° 18), un tubage positif à l'examen direct, mais négatif à la culture, a été constaté 3 semaines après le début du 1314 Th, toutes les bacilloscopies ultérieures étant négatives.

Dans les six autres observations, aucun tubage n'a été positif sous 1314 Th. L'observation n° 8 est particulièrement remarquable à ce sujet :

H... Ouria, 6 ans et demi.

Cuti négative en janvier 1958, positive en avril 1958. Sur les premiers clichés, adénopathie hilare gauche, nodule axillaire gauche et trouble de ventilation des segments axillaire et dorsal du lobe supérieur gauche. Tubages négatifs.

Traitement institué en avril 1958 : INH-PAS et corticothérapie. Le trouble de ventilation régresse, et les corticoïdes sont arrêtés au bout de trois mois. Mais en juillet 1958, deux tubages successifs se révéleront positifs à la culture, le BK étant totalement résistant à l'INH et à la Streptomycine.

On remplace alors, le 10-10-58, l'INH par le 1314 Th, le PAS étant poursuivi. Tous les tubages ultérieurs sont négatifs. Radiologiquement, sur les cli-

chés de décembre 58, soit en deux mois, diminution considérable de l'adénopathie hilare gauche et nettoyage quasi-total de l'opacité nodulaire.

Le 1314 Th, donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 45 %, poids : 19.400 kg.), soit 20 mg./kg., dose donnée d'emblée, a entraîné de l'anorexie et quelques vomissements ainsi qu'une perte de poids initiale, avant une reprise pondérale.

En résumé, primo-infection à BK résistant à l'INH et à la Streptomycine, avec adénopathie hilare et nodule axillaire gauches. Le 1314 Th donné au 7^e mois de l'évolution (associé au PAS) a eu une excellente action tant radiologique que bactériologique. La tolérance a été médiocre.

3° Dans 8 observations enfin, l'action du 1314 Th est moins démonstrative.

Il était institué dans ces 8 cas pour une adénopathie médiastinale volumineuse :

— 4 fois (observations n° 9, 17, 19 et 44), il a été donné sans attendre les résultats des cultures. Celles-ci ont d'ailleurs toutes révélé par la suite un bacille sensible. Après l'institution du 1314 Th, les tubages ont tous été négatifs dans 3 observations, à l'examen direct comme à la culture. Dans la dernière, une bacilloscopie s'est révélée positive (à la culture seulement) six semaines après le début du traitement, puis les tubages ont été constamment négatifs.

— Dans les quatre autres observations, le 1314 Th a été donné après un mois et demi à quatre mois de traitement inefficace par INH ou PAS. Une seule souche (observation n° 36) avait pu être identifiée, elle était sensible aux divers antituberculeux. Les trois autres fois (observations n° 14, 28, 34), les bacilloscopies, positives à l'examen direct, étaient négatives à la culture. Dans ces 4 observations, les tubages ont tous été négatifs à l'examen direct et à la culture dès l'institution de l'Ethionamide.

B. - *En cours de traitement par l'Ethionamide*, nous avons observé des tubages positifs chez 6 de nos malades où ils avaient été constamment négatifs, tant à l'examen direct qu'à la culture, avant cette thérapeutique.

a) dans une de ces six observations (n° 42), trois tubages positifs à la culture ont été notés dans les 5 premières semaines du traitement par le 1314 Th. Le bacille isolé était sensible aux différents antituberculeux. Une bronchoscopie n'a pas mis en évidence de fistule ganglio-bronchique.

b) dans les 5 autres observations, un seul tubage a été positif, respectivement :

— au bout de 13 jours (observation 64), à l'examen direct, et la bronchoscopie a révélé une fistule ;

- au bout de 17 jours (observation 59) à la culture (le BK se révélant sensible), sans fistule visible à la bronchoscopie ;
- au bout de 2 mois (observation 26) à l'examen direct, avec une fistule à la bronchoscopie ;
- au bout de 3 mois (observation 62) à l'examen direct, avec une fistule à la bronchoscopie ;
- au bout de 5 mois (observation 27) à l'examen direct, mais aucune bronchoscopie n'a pu être faite à cette période.

En résumé, nous avons isolé, chez 73 malades, avant tout traitement par l'Ethionamide, 21 souches de BK, pour la plupart résistantes à l'INH et à la Streptomycine. Dans 5 autres observations, les bacilloscopies ont été positives à l'examen direct seulement.

L'Ethionamide, associé le plus souvent au PAS, a eu une action remarquable du point de vue bactériologique. Elle est particulièrement évidente dans les tuberculoses post-primaires à bacilles résistants, où ce médicament permet le plus souvent de stériliser les lésions excavées en moins de 2 mois et rend possible une exérèse pulmonaire dans de bonnes conditions.

L'effet est également spectaculaire dans les tuberculoses primaires à bacilles résistants. Dans les 12 cas que nous avons observés, les tubages ont été 10 fois négatifs dès le premier mois du traitement. Dans 2 cas seulement, un seul tubage a été positif à l'examen direct au bout de 3 semaines chez l'un, de 2 mois et demi chez l'autre.

Des tubages peuvent être encore positifs au-delà de ce délai au cours de l'évolution des fistules ganglio-bronchiques, mais ce fait semble assez rare : nous ne l'avons observé de façon certaine qu'une fois. Dans un second cas où l'on pouvait évoquer une fistulisation, une bronchoscopie n'a pas été possible pour la confirmer.

LES CAS PARTICULIERS

1° *Méningite tuberculeuse*. L'Ethionamide, associé à l'Isoniazide et à la Streptomycine, ainsi qu'à la delta-cortisone, a été donné d'emblée dans une miliaire avec méningite (observation n° 55).

Il est difficile de préciser le rôle respectif de l'Ethionamide et des autres médicaments dans les résultats obtenus. Nous nous contenterons de signaler les excellents effets de l'association médicamenteuse entreprise dès que le diagnostic, établi sans retard, eut été posé. Ceci confirme les résultats déjà rapportés par FOUQUET (36-37).

Le début de la maladie avait été marqué par une hémiplégie droite discrète. Le traitement a fait notablement régresser en 15 jours les signes neurologiques, et 2 mois plus tard, ceux-ci avaient entièrement disparu, sans aucune séquelle ; parallèlement à la guérison clinique, on notait la régression des perturbations du liquide céphalo-rachidien et du tracé électro-encéphalographique.

Si l'arrêt de la corticothérapie a été suivi d'un rebond méningé léger et transitoire, celui-ci ne s'est manifesté que par des anomalies passagères du liquide céphalo-rachidien, mais n'a eu aucune traduction clinique.

2° *Adénopathies externes.* Nous avons traité par le 1314 Th per os 5 enfants porteurs d'adénopathies cervicales qui persistaient malgré un traitement plus ou moins prolongé par les autres médicaments antituberculeux.

L'une d'elles, datant de 7 mois, n'a été nullement influencée par le 1314 Th.

Une autre, persistant depuis 6 mois, a nettement régressé en un mois et disparu en 4 mois, sans fistulisation.

Les 3 dernières, persistant respectivement depuis 3 mois, 4 mois et 2 ans, ont eu une autre évolution : dans une première phase, elles ont subi une régression notable en une quinzaine de jours, mais cette régression a été suivie de fistulisation : dans un cas, les corticoïdes avaient été associés au 1314 Th, et la fistulisation s'est produite à l'arrêt de l'hormonothérapie. Dans ces 3 dernières observations, l'évolution des adénopathies, assez comparable, a paru sensiblement écourtée par le 1314 Th.

Du point de vue bactériologique, 3 seulement des 5 enfants porteurs d'adénopathies externes ont pu nous permettre une étude de l'action du 1314 Th, les ponctions ganglionnaires ne nous ayant jamais montré de bacille chez les 2 autres.

En ce qui concerne les 3 enfants à bacilloscopies positives avant l'institution du 1314 Th (observations n° 69, 70, 73), deux fois la ponction ganglionnaire avait retiré un BK sensible aux divers médicaments antituberculeux. Dans la 3^e observation, seul l'examen direct du pus était positif. Dans ce dernier cas, du BK a été retrouvé à l'examen direct deux mois après le début du traitement par le 1314 Th ; les cultures sont restées négatives. Les deux autres fois, on n'a pas retiré de bacille sous traitement. Il est intéressant de noter que, dans l'une de ces deux observations, on a à nouveau constaté la présence de BK à l'examen direct deux mois après avoir arrêté le 1314 Th.

En résumé, l'action de l'Ethionamide per os sur les adénopathies externes se révèle assez favorable. Elle est cependant irrégulière et, bien que semblant généralement raccourcir l'évolution, n'empêche pas, bien souvent, la fistulisation.

Ces constatations nous ont conduit à des essais d'utilisation locale de l'Ethionamide, visant à tenter d'obtenir de meilleurs résultats thérapeutiques en mettant directement le médicament au contact des lésions. C'est ce que nous allons envisager maintenant.

L'ETHIONAMIDE EN UTILISATION LOCALE

Nous avons utilisé l'Ethionamide par voie locale, dans des adénopathies cervicales tuberculeuses. Nous avons traité ainsi 10 malades, qui recevaient en outre par voie générale Isoniazide et PAS.

Nous avons employé l'Ethionamide de façon différente selon l'aspect et le stade évolutif des adénopathies : par poudrage lorsqu'il existait une large ulcération cutanée, par injection dans les formes non fistulisées, après préparation d'une suspension de 1 gr. de poudre de 1314 Th dans 10 cm³ de sérum gélosé isotonique à 2 p. 1.000. Cette suspension ne peut être injectée dans une cavité fermée : en effet, elle ne se résorbe pas, ou mal ; elle se comporte comme un véritable corps étranger et provoque une réaction inflammatoire locale avec gonglement, qui peut aboutir à la rupture : chez une enfant porteuse d'une adénopathie cervicale due au bacille paratuberculeux (et qui de ce fait sort du cadre où nous avons limité notre étude), une seule injection de 1314 Th a entraîné une augmentation considérable de volume du ganglion, qui est devenu très dur, recouvert d'une peau discrètement inflammatoire ; cette adénopathie n'a pas fistulisé et a rétrogradé en 2 mois environ. Dans ces conditions nous avons été conduit à inciser préalablement les adénopathies au stade de fluctuation. La date de cette incision est dictée par le stade évolutif du ganglion et l'aspect cutané ; lorsque la fluctuation apparaît, alors que la peau est encore en bon état, nous intervenons : une incision très minime, de la largeur d'une lame de vaccinostyle, suffit. Elle permet d'injecter l'Ethionamide dans la cavité ganglionnaire et de laisser celle-ci ouverte.

Nous procédons de la façon suivante : nous pratiquons au point déclive une incision de 4 à 6 mm. de longueur à l'aide d'un vaccinostyle. Par cette incision, nous évacuons, au besoin par expression, le pus ganglionnaire et le caseum, puis nous injectons le 1314 Th auquel nous adjoignons de l'Hydrocortisone, en préparant dans la même seringue un mélange à parties égales d'Ethionamide et de suspension d'Hydrocortisone à 2,5 p. 100. Nous recouvrons l'incision de poudre de 1314 Th sur un pansement gras stérile. Dans le cas où l'évacuation reste incomplète, nous introduisons par l'incision une petite mèche de gaze grasse pour assurer le drainage.

Grâce à l'incision, la réaction inflammatoire des tissus sous-cutanés est réduite au minimum. Cependant, les jours suivants, le pus ganglionnaire a un aspect très nettement hémorragique.

Le rythme des instillations d'Ethionamide est variable selon l'importance de l'adénopathie, les réactions locales dues au traitement, la rapidité de reproduction du pus. En moyenne, du moins au début, il est de deux par semaine, pouvant être plus espacé par la suite.

Le pus d'abcès superficiel est rapidement évacué ; le caseum du ganglion persiste plus longtemps et il faut éviter une fermeture trop rapide de la plaie, car le ganglion souvent profond pourrait entraîner la formation d'une nouvelle collection purulente superficielle. L'adénopathie diminue progressivement de volume et s'assèche. Le plus souvent, tout a complètement disparu après 4 à 6 injections, parfois moins encore. Dans quelques cas, le traitement local doit être plus prolongé. D'une manière générale, la durée n'excède pas deux mois.

La guérison est beaucoup plus rapide qu'avec l'Isoniazide ou la Streptomycine. Elle est obtenue au prix d'une cicatrice minime, pratiquement invisible, comme nous avons pu le constater chez tous nos malades.

Les résultats obtenus dans nos 10 observations (concernant 11 adénopathies) sont les suivants : la régression complète de l'adénopathie a été obtenue :

- en moins d'une semaine dans 2 cas (après une ou deux injections) ;
- en 10 jours dans 2 cas (après 3 injections) ;
- en 15 jours dans 2 cas (après 4 ou 5 injections) ;
- en 3 semaines dans 2 cas (après 4 ou 5 injections) ;
- en 1 mois dans 2 cas (après 6 ou 7 injections) ;
- en 7 semaines dans 1 cas (après 10 injections).

Parmi ces 11 adénopathies ayant entièrement régressé sous l'influence du traitement, nous avons observé dans 2 cas une récurrence : l'une concerne une adénopathie ayant disparu en 10 jours après 3 injections de 1314 Th, et reparue 15 jours plus tard : 4 nouvelles injections l'ont fait disparaître complètement en 3 semaines. Dans le second cas, il s'agit d'une adénopathie qui a récidivé au bout de 9 mois, à l'occasion d'un impétigo : une seule injection de 1314 Th a suffi à entraîner sa régression.

Dans 5 de ces observations, nous avons également employé l'Ethionamide par voie locale sur des ulcérations cutanées consécutives à des ouvertures ganglionnaires spontanées. Nous nous servons alors de poudre directement appliquée quotidiennement sur les lésions. Nous avons obtenu là aussi d'excellents résultats : les fistules s'assèchent rapidement et la guérison est acquise au prix d'une cicatrice plane, non rétractile, très différente des écrouelles observées

autrefois. Cette évolution favorable a été celle de 4 malades. Chez la 5^e, une enfant de 14 ans, les applications durent être interrompues en raison de la survenue d'une intolérance à la poudre de 1314 Th. Au 5^e jour d'application quotidienne de celle-ci sur une petite fistule sous-maxillaire droite sont apparus quelques éléments eczémateux autour du cou, et, le lendemain, s'était développé un eczéma typique de la région cervicale et de la partie haute de la face antérieure du thorax, prédominant du côté droit. Ces lésions étaient très prurigineuses. Les applications de poudre de 1314 Th furent arrêtées, et l'eczéma, traité par l'éosine, disparut en quelques jours.

Nous allons rapporter, pour terminer, l'observation d'une enfant chez laquelle nous avons utilisé le 1314 Th en poudrage et en injection :

M... Marie-Claude, 7 ans et demi.

Cuti négative en avril 1961, positive en mai 1961 (découverte à l'occasion de l'apparition d'une adénopathie cervicale droite, dont la ponction ne ramène pas de BK). Les radiographies pratiquées alors montrent une image thoracique sensiblement normale, et les tubages sont négatifs.

Traitement institué en juillet 61 : INH-Diatox et Streptomycine (cette dernière pendant 2 mois). Aucun traitement local. L'adénopathie reste inchangée.

En septembre 61, apparition de nouveaux ganglions cervicaux. 2 mois plus tard, en novembre, fistulisation du ganglion initial. L'enfant entre à Brévannes en janvier 1962. Il existe alors un volumineux ganglion sous et rétro-auriculaire droit de 3 cm. de diamètre environ, dont la ponction ramène du BK (à l'examen direct seulement), une large fistule sous-angulo-maxillaire droite de 4 sur 2 cm. croûteuse et suintante, et plus en avant, un ganglion de 2,5 cm. de diamètre, fluctuant et recouvert d'une peau mince et violacée faisant craindre une fistulisation imminente.

Le traitement général comporte alors INH-PAS. On entreprend par ailleurs un traitement local double :

— sur l'ulcération, applications quotidiennes de poudre de 1314 Th et de pommade à l'Hydrocortisone à 1 % ; les résultats sont rapides et l'ulcération est entièrement cicatrisée en 15 jours ; la cicatrice présente quelques discrets bourgeonnements qui sont nitrés.

— Les ganglions sont incisés au vaccinostyle, évacués, puis on y injecte du 1314 Th. Une seconde injection est pratiquée 3 jours plus tard (le contenu ganglionnaire est alors très hémorragique). Il n'est pas besoin de la renouveler : les ganglions sont plats, les incisions cicatrisées en quelques jours.

En février 1962, on assiste à l'apparition d'une nouvelle adénopathie, en arrière du sterno-cléido-mastoïdien. Ce ganglion arrondi, mesurant 1,5 cm. de diamètre, devient légèrement fluctuant. Incision au vaccinstyle et injection de 1314 Th sont pratiquées les 5, 8, 10, 16 et 19 mars. Le ganglion a entièrement disparu après 5 injections, la cicatrice est pratiquement invisible.

Pas de modifications de l'état local jusqu'en novembre 62. A cette date survient un impétigo de la région auriculaire, que l'on traite par l'Erythromycine ; à l'occasion de cette surinfection, on assiste à la réapparition du ganglion sous et rétro-auriculaire, qui présente une zone centrale ramollie légèrement fluctuante. On l'incise au vaccinstyle et on y injecte du 1314 Th le 17 novembre. 8 jours plus tard, le ganglion a diminué de volume. Une nouvelle poussée d'impétigo début décembre n'entraîne pas de modification de l'adénopathie.

Les résultats que nous avons obtenus en utilisant l'Ethionamide par voie locale nous semblent donc très satisfaisants dans leur ensemble, ce traitement raccourcissant de façon très importante la longue durée d'évolution habituelle des adénopathies tuberculeuses externes.

Observations retenues pour juger de l'efficacité de l'Éthionamide employé par voie générale (73 enfants)

Observation n° 1. - L... Jocelyne, 7 ans.

Cuti négative en mai 1958, positive en octobre 1958. Sur les premiers clichés : adénopathie hilare droite et nodule axillaire droit. Tubages négatifs.

Traitement par INH-PAS à partir de décembre 1958. L'adénopathie augmentant de volume, on remplace, le 9-4-60, l'INH par le 1314 Th. Sur les clichés ultérieurs, pas de modification de l'adénopathie. Le traitement est arrêté en janvier 1961.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,50 gr. (pour une surface corporelle de 50 % par rapport à l'adulte et un poids de 22,200 kg.), soit 22,5 mg./kg., dose atteinte en 4 jours. Poids stationnaire pendant le traitement.

En résumé : action nulle du 1314 Th associé au PAS sur une adénopathie datant de 16 mois. Tolérance médiocre.

Observation n° 2. - A... Badre-Eddine, 4 ans et demi.

Cuti négative en février 1956, positive en octobre 1957. Sur les premiers clichés : adénopathie hilare droite et adénopathie sus-bronchique gauche associées à une opacité du segment dorsal du lobe supérieur gauche. Tubage positif le 11-10-57.

L'enfant reçoit INH-PAS. Tubages négatifs en décembre 1957 et février 1958, positifs le 29-4-58. L'enfant est alors subfébrile, son état général est médiocre. Les clichés montrent une image cavitare dans le segment dorsal du lobe supérieur gauche. Le BK se révélant totalement résistant à l'INH et à la Streptomycine, on ajoute du 1314 Th au traitement à partir du 28-6-58. L'état général s'améliore et l'enfant devient apyrétique. Mais on n'observe aucune amélioration radiologique. Par contre, les tubages répétés sont négatifs.

En janvier 1959, on pratique une exérèse lobaire supérieure gauche et le 1314 Th est poursuivi 2 mois après l'intervention.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 40 %, poids : 16 kg.), soit 25 mg./kg., dose atteinte en 9 jours. L'enfant a présenté de l'anorexie, de la diarrhée et des vomissements au cours du premier mois de traitement, troubles qui ont été améliorés en ramenant la dose à 0,25 gr. et en y adjoignant de la vitamine B6 et du phénobarbital.

En résumé : action radiologique nulle du 1314 Th associé à INH-PAS sur une tuberculose post-primaire excavée. Par contre, action favorable sur l'état général. Le 1314 Th a de plus négativé les bacilloscopies et permis une exérèse. La tolérance a été mauvaise.

Observation n° 3. - T... Abdesselamn, 4 ans et demi.

Cuti positive en janvier 1959, sans notion de cuti négative antérieure. Sur les premiers clichés : adénopathie latéro-trachéale droite. Tubage positif.

Traitement : INH-PAS à partir de février 1959. En août 1959, un traitement hormonal est institué devant l'apparition d'un trouble de ventilation du segment dorsal du lobe supérieur droit. Celui-ci régresse rapidement et l'arrêt de la corticothérapie en novembre 1959 n'est pas suivi de rebond.

Le 6-12-59, nouveau tubage positif. De plus, on apprend que le BK isolé au début de la maladie est totalement résistant à l'INH. On ajoute alors au traitement du 1314 Th. On observe dès avril 1960, soit en 4 mois, un nettoyage radiologique quasi-total.

Tubages constamment négatifs sous 1314 Th. Traitement arrêté le 16-6-60.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 40 %, poids : 16,400 kg.), soit 30 mg./kg., dose donnée d'emblée et n'ayant donné lieu à aucun incident notable.

En résumé : tuberculose initiale à BK résistant à l'INH, avec adénopathie latéro-trachéale droite. Action favorable du 1314 Th associé à l'INH et au PAS malgré l'ancienneté de l'adénopathie. Bonne tolérance.

Observation n° 4. - A... Françoise, 9 ans et demi.

Cuti négative en décembre 1959, positive en janvier 1960. Sur les premiers clichés : volumineuse adénopathie inter-bronchique gauche. Quatre tubages positifs en janvier.

Traitement : INH-PAS le 9-1-60. Le 17-2-60, on apprend que le BK est totalement résistant à l'INH et on remplace alors ce dernier par le 1314 Th. Tous les tubages ultérieurs sont négatifs. Radiologiquement, en juin 1960 (soit au bout de 4 mois), régression très notable de l'adénopathie, mais une réserve est à faire, une bronchoscopie ayant montré le 4-2-60 une fistule double à gauche (cicatrisée en juin 60). Le 1314 Th est interrompu le 26-6-61.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,75 gr. (surface corporelle : 75 %, poids : 47 kg.), soit 15 mg./kg., dose atteinte en 3 jours. Pendant le traitement, l'enfant a maigri de 3 kg.

En résumé : le 1314 Th donné au 2^e mois d'une primo-infection, en raison d'un BK résistant, a eu un effet favorable sur une importante adénopathie, avec toutefois une réserve étant donné la fistule. Du point de vue bactériologique, action remarquable : le 1314 Th a négativé les bacilloscopies jusqu'alors positives. La tolérance a été mauvaise.

Observation n° 5. - S... Martine, 15 mois.

Cuti positive le 15-1-58. Pas de notion de cuti antérieure. Sur les premiers clichés : volumineuses adénopathies latéro-trachéale et hilaires droites, et trouble de ventilation du segment ventral du lobe supérieur droit. Tubage positif.

Traitement d'emblée par INH-PAS-Streptomycine et delta-cortisone qui sera poursuivie jusqu'en avril. Le trouble de ventilation régresse en un mois. Les adénopathies par contre sont peu modifiées.

On apprend en octobre 1958 que le BK isolé au début de la maladie est totalement résistant à l'INH. La Streptomycine ayant été interrompue le 24-9-58, on ajoute à l'INH et au PAS du 1314 Th à partir du 23-10-58. Les tubages ultérieurs sont tous négatifs. En décembre 58, légère diminution du volume ganglionnaire, qui se modifie peu sur les clichés ultérieurs. Le 1314 Th est poursuivi jusqu'en juin 59.

Il a été donné à la dose de 0,25 gr. (surface corporelle : 25 %, poids : 11,350 kg.), soit 20 mg./kg., dose atteinte en 6 jours. Poids stationnaire durant son administration.

En résumé, effet médiocre du 1314 Th (associé à INH-PAS), institué sur des adénopathies volumineuses 9 mois après la découverte d'une primo-infection à BK résistant. Tolérance médiocre.

Observation n° 6. - M... Marie-Claude, 2 ans et demi.

Découverte en avril 1957 d'une cuti positive, avec une miliaire et d'importantes adénopathies médiastinales. Pas de notion de cuti antérieure. Tubages négatifs. Liquide céphalo-rachidien normal. L'enfant est traitée de façon irrégulière par INH-PAS-Streptomycine jusqu'en septembre 1958. A cette date, les radiographies montrent une volumineuse adénopathie latéro-trachéale droite.

On donne alors à partir du 12-9-58 1314 Th-INH-PAS. Sur les clichés ultérieurs, après une régression modérée de l'adénopathie en deux mois, celle-ci augmente à nouveau de volume puis se modifie peu par la suite. Le 1314 Th est arrêté le 10-12-58.

Il a été donné à la dose de 0,375 (surface corporelle : 30 %, poids : 12,700 kg.), soit 30 mg./kg., dose atteinte en 9 jours. Cependant, des vomissements importants obligent à interrompre le traitement dès le 6-10-58 pendant une quinzaine de jours, puis on reprend le 1314 Th à la dose moindre de 0,25 gr., associé au phénobarbital, ce qui améliore la tolérance.

En résumé : résultat nul du 1314 Th (associé à l'INH-PAS), institué au 17^e mois d'une tuberculose mal traitée dans sa période initiale. Tolérance mauvaise.

Observation n° 7. - F... Simone, 2 ans et demi.

Cuti positive en décembre 1957. Pas de notion de cuti antérieure. Sur les premières radiographies : adénopathie hilare droite avec nodule et trouble de ventilation du segment basal antérieur du lobe inférieur droit. Tubages négatifs.

L'enfant reçoit INH-PAS à partir de février 58, et corticothérapie d'avril à juillet 1958. Le trouble de ventilation régresse, ainsi que les adénopathies.

En janvier 1959, persistance sur les clichés du nodule de la base gauche, en voie de calcification. On remplace alors l'INH par le 1314 Th, à partir du 14-1-59. Au bout de 3 mois, aucune modification de l'opacité nodulaire. On arrête le 1314 Th le 15-4-59 et on reprend l'INH.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,30 gr. (surface corporelle : 30 %, poids : 12 kg.), soit 25 mg./kg., dose donnée d'emblée et supportée sans incident notable.

En résumé : action nulle du 1314 Th (associé au PAS) sur un nodule ancien et déjà partiellement calcifié. Bonne tolérance.

Observation n° 8. - H... Ouria, 6 ans et demi : voir page 51.

Observation n° 9. - F... Chantal, 6 ans.

Cuti négative en octobre 1959, positive en février 1960. Radiologiquement : volumineuses adénopathies latéro-trachéale et interbronchique droites, plus nodule du segment ventral du lobe supérieur droit. Tubage positif le 25-2-60 (le BK se révélera sensible à l'INH, partiellement résistant à la Streptomycine).

Traitement institué le 15 février 1960 : INH-PAS, mais devant le volume des adénopathies, on remplace le 2-3-60 l'INH par le 1314 Th. Une bronchoscopie, le 11-3-60, montre une petite compression de la bronche principale droite sans fistule visible. Tous les tubages, après l'institution du 1314 Th, sont négatifs. Sur les radiographies du 18-3-60 (après 15 jours de 1314 Th), régression nette des images anormales, qui se poursuit et se maintient sur les clichés ultérieurs. Le 1314 Th est poursuivi jusqu'au 15-10-60.

Il a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 40 %, poids : 18,500 kg.), soit 20 mg./kg., dose donnée d'emblée. Poids stationnaire pendant le traitement.

En résumé : excellente action du 1314 Th, associé au PAS, tant sur le plan bactériologique que sur le plan radiologique, sur des adénopathies et un nodule traités dès la 3^e semaine du dépistage de la primo-infection. Tolérance médiocre.

Observation n° 10. - B... Edouard, 2 ans.

Cuti positive en janvier 1958. Pas de notion de cuti antérieure. Radiologiquement : adénopathie latéro-trachéale droite, nodule sus-hilaire droit et trouble de ventilation du segment ventral du lobe supérieur droit. Tubages négatifs.

Traitement à partir du 28-1-58 : INH-PAS, plus corticothérapie qui fait régresser le trouble de ventilation.

Un rebond se produit, et une 2^e cure hormonale est prescrite en juin 1958.

Un an après le début de la maladie, l'enfant est sub-fébrile. Sur les clichés, l'adénopathie latéro-trachéale droite persiste, volumineuse. On remplace alors le 11-2-59 l'INH par le 1314 Th.

Sur les clichés ultérieurs, aucune modification de l'adénopathie. Toutefois, la courbe thermique se régularise en quelques semaines. Le 1314 Th est arrêté le 8-7-1959.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,30 gr. (surface corporelle : 30 %, poids : 12,800 kg.), soit 25 mg./kg., dose donnée d'emblée. Poids stationnaire pendant ce traitement.

En résumé : action favorable du 1314 Th (associé au PAS) sur la courbe thermique, mais nulle sur l'image radiologique (adénopathie traitée 1 an après la découverte de la primo-infection). Tolérance médiocre.

Observation n° 11. - R... Annick, 4 ans et demi.

Cuti négative en mars 1957, positive en novembre 1957. Radiologiquement : adénopathie hilaire droite. Tubages négatifs.

Traitement, institué le 18-11-57, par INH-Streptomycine, puis INH-PAS. L'apparition d'un trouble de ventilation du segment ventral du lobe supérieur droit fait entreprendre une cure hormonale du 10 juin au 25 août 1958.

Le 10-3-59, persistance de l'adénopathie hilaire droite. On remplace alors l'INH par le 1314 Th. En mai 1959, soit en deux mois, l'adénopathie a très nettement régressé. Le 1314 Th est poursuivi jusqu'au 10-9-59.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,40 gr. (surface corporelle : 40 %, poids : 16,600 kg.), soit à la dose de 25 mg./kg., dose donnée d'emblée. On n'a pas observé d'incident pendant le traitement.

En résumé : excellent résultat du 1314 Th, associé au PAS, sur une adénopathie datant de 16 mois. Bonne tolérance.

Observation n° 12. - Z... Guy, 4 ans et demi.

Cuti négative en septembre 1958, positive le 29-3-59. Radiologiquement : adénopathie latéro-trachéale droite et trouble de ventilation du segment dorsal du lobe supérieur droit. Tubages négatifs.

Traitement : INH-PAS à partir d'avril 1959 et corticothérapie de juillet à octobre 59. Le trouble de ventilation régresse. Le 31-12-59, soit après 8 mois de traitement, l'adénopathie latéro-trachéale droite persiste, importante. On remplace alors l'INH par le 1314 Th. En février 1960, soit en moins de 2 mois, régression très importante de l'adénopathie latéro-trachéale droite. Le 1314 Th est poursuivi jusqu'au 12-5-60.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 40 %, poids : 17 kg.), soit à la dose de 30 mg./kg., atteinte en 4 jours. Pendant le traitement, quelques vomissements et poids stationnaire.

En résumé : excellente action du 1314 Th (associé au PAS) sur une adénopathie datant de 9 mois. Tolérance médiocre.

Observation n° 13. - U... Simone, 8 ans et demi.

Cuti négative en juin 1958, positive le 31-10-58 (découverte à l'occasion d'un érythème noueux). Radiologiquement : adénopathie hilare et sous-hilaire droite. Tubages négatifs.

Traitement : INH-PAS le 4-11-58, mais, dès le 27-11-58, on remplace l'INH par le 1314 Th. En février 59, soit après 2 mois et demi de 1314 Th, régression importante de l'adénopathie.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 50 %, poids : 23,600 kg.), soit 20 mg./kg., dose donnée d'emblée.

Poids stationnaire pendant les deux premiers mois de son administration, puis surviennent anorexie, vomissements, chute pondérale, précédant de quelques jours l'apparition, le 19-2-59, d'un ictère avec atteinte cellulaire et tests de flocculation normaux. Le 1314 Th est alors interrompu ; l'ictère guérit. On essaie de reprendre le 1314 Th le 9-3-59, mais des vomissements importants obligent à l'arrêter définitivement le 13-3-59. A l'arrêt du 1314 Th, on assiste à une ascension rapide de la courbe pondérale.

En résumé : excellente action du 1314 Th (associé au PAS) sur une adénopathie qui régresse en 2 mois et demi, mais mauvaise tolérance.

Observation n° 14. - P... Michel, 3 ans et demi.

Cuti positive le 6-5-58. Pas de notion de cuti antérieure. Radiologiquement : adénopathies hilaires bilatérales, plus volumineuses à gauche. Tubages positifs à l'examen direct en mai 1958 (avec une culture négative), tous les tubages ultérieurs étant négatifs.

Traitement institué en juin 1958 : INH-Streptomycine pendant 15 jours, puis INH-PAS.

A la bronchoscopie, en juillet : compression trachéale et rétrécissement de la bronche gauche avec une fistule à son origine. On ajoute alors au traitement du 1314 Th à partir du 11-7-58. Deux mois plus tard, en septembre, régression du volume ganglionnaire, avec diminution de la déviation trachéale à la bronchoscopie. La fistule, toujours active, a certainement contribué à la diminution du ganglion. Le 1314 Th est arrêté le 24-2-59.

Il a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 35 %, poids : 14,900 kg.), soit 25 mg./kg., dose donnée d'emblée. Il a entraîné une légère anorexie avec chute pondérale. De plus, au bout de 8 jours de traitement, érythème scarlatiniforme de la face antérieure des cuisses survenant à deux reprises à 24 heures d'intervalle. L'INH est arrêté, puis le 1314 Th est ramené à la dose de 0,25 gr. ; il sera bien supporté par la suite.

En résumé : excellent résultat du 1314 Th (associé au PAS) sur une adénopathie entraînant une compression trachéale. L'existence d'une fistule doit faire toutefois émettre une réserve quant au résultat. Tolérance médiocre.

Observation n° 15. - B... Abdelkader, 6 ans et demi.

Cuti négative en juillet 1957, positive le 26-8-59. Radiologiquement : adénopathie hilare gauche et adénopathie latéro-trachéale droite. Tubages négatifs. Aucun traitement jusqu'en février 1960.

Le 1314 Th est institué, associé au PAS, du 13-2-60 au 9-10-60. Sur les clichés successifs : aucune régression des images ganglionnaires.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 45 %, poids : 19,400 kg.), soit 25 mg./kg., dose donnée d'emblée. Aucun incident notable et prise de poids régulière.

En résumé : action nulle du 1314 Th (associé au PAS) sur des lésions non traitées pendant 6 mois et déjà très denses. Bonne tolérance.

Observation n° 16. - B... Christiane, 4 ans.

Cuti négative le 15-11-57. Méningite tuberculeuse en décembre 57, avec BK positif à la culture du liquide céphalo-rachidien (31 janvier et 1^{er} février 1958). Traitement : INH-Streptomycine-PAS-corticothérapie, à partir de janvier 58. Amélioration rapide de la méningite.

En août 1958, apparition sur les clichés pulmonaires d'adénopathies hilare droite et sus-bronchique gauche. Tubages négatifs. Le liquide céphalo-rachidien est alors normal. INH-PAS sont poursuivis seuls. En novembre 1958, les adénopathies n'ont que médiocrement régressé. On supprime alors le PAS et on le remplace par le 1314 Th le 1-12-58. Sur les clichés ultérieurs, aucune modification des adénopathies.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 40 %, poids : 16,800 kg.), soit 22,5 mg./kg., dose donnée d'emblée. Poids stationnaire pendant ce traitement.

En résumé : effet nul du 1314 Th (associé à l'INH) sur des adénopathies datant de 3 mois et demi, mais un an après le début de la primo-infection. Tolérance médiocre.

Observation n° 17. - L... Jean-Jacques, 8 ans et demi.

Cuti positive en novembre 1959. Pas de notion de cuti antérieure. Radiologiquement : adénopathie hilare droite et adénopathie latéro-trachéale droite. Tubage positif à la culture, avec un BK qui se révélera normalement sensible. Traitement : INH-PAS à partir du 18-12-59.

L'importance des adénopathies fait remplacer l'INH par le 1314 Th à partir du 16-1-60. Les tubages sont dès lors négatifs, sauf celui du 2-3-60 qui sera positif à la culture.

Sur les clichés d'avril 60, soit après 3 mois de 1314 Th, l'adénopathie a nettement régressé. Peut-être cette régression est-elle due en partie à une fistulisation qui expliquerait le tubage positif de mars, mais une bronchoscopie pratiquée le 29-1-60 n'avait pas montré de fistule visible.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,625 gr. (surface corporelle : 60 %, poids : 27,700 kg.) soit 22,5 mg./kg. ; la dose a été atteinte en 3 jours. Aucun incident durant le traitement.

En résumé : action nette du 1314 Th (associé au PAS) sur une adénopathie, mais une réserve est à faire car une fistulisation a peut-être favorisé la régression du ganglion. Bonne tolérance.

Observation n° 18. - L... Fatima, 5 ans.

Cuti négative le 21-5-1957, positive le 2-8-57. Radiologiquement : adénopathie biliaire droite. Un tubage est positif à la culture le 4-9-57 (le BK se révélera d'une sensibilité limitée à la Streptomycine, et résistant partiellement à l'INH). Les tubages ultérieurs sont négatifs.

Traitement : INH-Streptomycine en août 1957, INH-PAS à partir de janvier 1958.

En avril 1958, apparition d'une adénopathie latéro-trachéale droite, avec compression trachéale à la bronchoscopie. Le 1314 Th est alors ajouté au traitement, le 16-4-58. Au bout d'un mois et demi, régression très importante de l'adénopathie latéro-trachéale. Mais, un tubage ayant été positif le 6-5-58 à l'examen direct, on peut penser qu'une fistule (non retrouvée cependant lors d'une bronchoscopie pratiquée le 3-6-58) est responsable de la régression du ganglion. Tous les tubages ultérieurs sont négatifs. Le 1314 Th est interrompu le 11-8-58.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 40 %, poids : 16 kg.), soit 30 mg./kg., dose donnée d'emblée et n'ayant entraîné aucun incident notable.

En résumé : excellente action du 1314 Th (associé à INH-PAS) sur une adénopathie latéro-trachéale droite apparue 8 mois et demi après la découverte d'une primo-infection. Cependant, une fistule a peut-être contribué à la régression du ganglion. Bonne tolérance.

Observation n° 19. - L... Marc, 5 ans.

Cuti négative en janvier 1959, positive en octobre 1959. Sur les premières radiographies : volumineuse adénopathie latéro-trachéale droite. Tubage positif à la culture (BK sensible).

Après 10 jours de traitement par INH-PAS, on remplace l'INH par le 1314 Th le 7-11-59. Tous les tubages sont dès lors négatifs. Le 8-12-59, bronchoscopie normale. En janvier 1960, soit après 2 mois de 1314 Th, diminution très importante du volume ganglionnaire. En avril 1960, après 5 mois de 1314 Th, réaugmentation de l'adénopathie. Le 1314 Th est arrêté en mai 1960.

Il a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 35 %, poids : 12,300 kg.), soit 40 mg./kg., dose donnée d'emblée et supportée sans incident notable.

En résumé, action nulle du 1314 Th (associé au PAS) sur une adénopathie traitée dès le premier mois de la découverte de la primo-infection. Le 1314 Th a toutefois permis la négativation des bacilloscopies. Bonne tolérance.

Observation n° 20. - B... Jean-Paul, 9 ans.

Cuti positive en juillet 1956, pas de notion de cuti antérieure. Sur les premiers clichés : adénopathie hilare gauche. Traitement pendant 6 mois, à partir du 20-8-56, par Streptomycine et PAS, puis par INH seul.

En juillet 57, altération de l'état général. Sur les clichés : adénopathie hilare bi-latérale prédominant à gauche, et aspect en mie de pain de la base gauche. Tubages positifs.

Traitement : INH-PAS de juillet à octobre 57, puis Iso-rilone-PAS, le BK s'étant révélé totalement résistant à l'INH, partiellement à la Streptomycine.

En avril 58, devant la persistance des lésions et des tubages positifs, on remplace l'Iso-rilone par le 1314 Th. A partir de mai 58, tous les tubages sont négatifs. Aucune modification, par contre, sur les clichés successifs, des images radiologiques.

Le 31-1-59, résection de la pyramide basale gauche. Suites opératoires satisfaisantes. Arrêt du 1314 Th le 16-3-59.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 60 %, poids : 29.200 kg.), soit 17,5 mg./kg., dose atteinte progressivement en 9 jours. Au 3^e mois du traitement, apparition de troubles du caractère et d'hallucinations visuelles, ayant régressé à l'arrêt de la thérapeutique et n'ayant pas réapparu à sa reprise. De plus, anorexie-nausées-vomissements-poids stationnaire.

En résumé : action du 1314 Th (associé au PAS) remarquable sur les bacilloscopies (négativées dès le premier mois), mais nulle radiologiquement, sur une primo-infection déjà ancienne et mal traitée initialement. Tolérance mauvaise.

Observation n° 21. - R... Céline, 16 ans et demi : voir page 49.

Observation n° 22. - J... Claude, 11 ans et demi.

Cuti négative en décembre 1958, positive le 3-9-59. Sur les premiers clichés : adénopathie hilare gauche. Tubage positif à l'examen direct (mais culture négative) le 16-9-59, les tubages ultérieurs étant négatifs.

Traitement : INH-PAS à partir de septembre 59 et, à partir du 14 octobre, devant un trouble de ventilation du Nelson gauche, hormonothérapie.

Adénopathie et trouble de ventilation régressent, mais à l'arrêt du traitement hormonal (en janvier 60) apparaît une adénopathie hilare droite.

On ajoute alors au traitement du 1314 Th, le 2-3-60. En 4 mois, régression nette de l'adénopathie. Le 1314 Th est poursuivi jusqu'au 10-7-60.

Il a été donné à la dose de 0,625 gr. (surface corporelle : 70 %, poids : 38.700 kg.), soit 15 mg./kg., dose donnée d'emblée. Chute pondérale pendant le traitement.

En résumé : action nette du 1314 Th (associé à INH-PAS) sur une adénopathie récente, au cours d'une primo-infection découverte 6 mois plus tôt. Tolérance médiocre.

Observation n° 23. - G... Béatrice, 3 ans et demi.

Cuti positive en mai 1960, sans notion de cuti antérieure. Radiologiquement : volumineuse adénopathie latéro-trachéale droite. Tubages négatifs.

L'enfant reçoit d'emblée du 1314 Th, associé au PAS, le 21-5-60. Sur les clichés de juillet, soit en moins de 2 mois, l'adénopathie a très nettement régressé. Une bronchoscopie le 7-7-60 ne montre pas de fistule. En février 61, l'adénopathie a entièrement disparu sur les radiographies.

Le 1314 Th est interrompu le 4-2-61 et relayé alors par l'INH.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 35 %, Poids : 12.700 kg.), soit 30 mg./kg., dose donnée d'emblée et n'ayant entraîné aucun incident notable.

En résumé : action remarquable du 1314 Th (associé au PAS) sur une adénopathie traitée dès la découverte de la primo-infection. Bonne tolérance.

Observation n° 24. - B... Laurette, 7 ans.

Cuti négative en 1956, positive en mai 1958. Sur les premiers clichés : adénopathie hilaira bilatérale et adénopathie latéro-trachéale droite. Tubages positifs à 3 reprises (à l'examen direct seulement).

Traitement : INH-PAS à partir du 20-5-58. En janvier 1959, majoration de l'adénopathie hilaire droite. Sur les clichés ultérieurs, apparition d'un trouble de ventilation du segment dorsal du lobe supérieur droit, et nouveau tubage positif à l'examen direct le 14-5-59, alors qu'une bronchoscopie est normale.

Le 1314 Th est alors institué le 18-5-59 à la place de l'INH. Les tubages se négativent en 2 mois et demi. Du point de vue radiologique, en juillet 59, nettoyage total de l'opacité segmentaire, et régression considérable du volume ganglionnaire. Le 1314 Th est poursuivi jusqu'en décembre 1959.

Il a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 50 %, poids : 21 kg.), soit 25 mg./kg., dose atteinte progressivement en 7 jours et supportée sans incident.

En résumé : excellente action du 1314 Th (associé au PAS) sur les bacilloscopies négativées en 2 mois et demi et sur les images radiologiques. Bonne tolérance.

Observation n° 25. - A... Jacqueline, 6 ans et demi.

Cuti négative en octobre 1958, positive le 20-12-58. Sur les premiers clichés : volumineuse adénopathie hilaira gauche, nodule axillaire gauche et trouble de ventilation du segment ventral du lobe supérieur gauche. Tubage positif à la culture le 15-1-59 (BK sensible). tous les tubages ultérieurs étant négatifs.

Traitement : INH-PAS et corticothérapie à partir du 16-1-59. Régression des images radiologiques, mais rebond ganglionnaire à l'arrêt de la corticothérapie (26-1-59) ; bronchoscopie normale. On remplace l'INH par le 1314 Th le 27-6-59.

En octobre 59, régression notable de l'adénopathie ; bronchoscopie normale. Le 1314 Th est poursuivi jusqu'en décembre 1959.

Il a été donné à la dose de 0,60 gr. (surface corporelle : 50 %, Poids : 23.700 kg.), soit 20 mg./kg., dose atteinte en 7 jours. Poids stationnaire pendant le traitement.

En résumé : action nette, en 4 mois, du 1314 Th (associé au PAS), donné en présence d'un rebond ganglionnaire. Tolérance médiocre.

Observation n° 26. - S... Denis, 8 ans et demi.

Cuti positive en juin 1960. Une cuti aurait été négative un mois auparavant. Sur les radiopgraphies : adénopathie hilare gauche ; tubages négatifs.

Traitement : INH-PAS le 12-7-60. Augmentation du volume de l'adénopathie sous traitement. On ajoute alors à celui-ci du 1314 Th le 17-12-60. Le 20-1-61, fistule dans la bronche gauche à la bronchoscopie. Le 17-2-61, tubage positif à l'examen direct. En avril 61, régression modérée du ganglion. Le 30-5-61, fistule cicatrisée à la bronchoscopie. Le 31-7-61, régression ganglionnaire très importante. On arrête alors le 1314 Th.

Celui-ci a été donné à la dose de 0,625 gr. (surface corporelle : 65 %, poids : 33,900 kg.), soit 17,5 mg./kg., dose donnée d'emblée et supportée sans incident.

En résumé : action nette du 1314 Th (associé à PAS-INH) sur une adénopathie ayant augmenté sous INH-PAS. Cependant, une fistule a été contemporaine de cette régression. Bonne tolérance.

Observation n° 27. - S... Victor, 9 ans et demi.

Cuti négative en janvier 1960, positive le 26 février 1960 (découverte à l'occasion d'un érythème noueux). Radiologiquement : volumineuse adénopathie hilare droite et nodule sous-hilaire droit. Tubages négatifs.

Traitement : 1314 Th-PAS le 16-3-60. Le 22-6-60, aucune modification des images radiologiques. On remplace alors le PAS par l'INH. On observe une régression très lente et très médiocre sur les clichés ultérieurs. Un tubage est positif à l'examen direct le 6-8-60. Le 1314 Th est interrompu le 15-11-60. Il a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 65 %, poids : 36,200 kg.), soit 12,5 mg./kg., dose donnée d'emblée et supportée sans aucun incident.

En résumé : effet pratiquement nul du 1314 Th associé au PAS, puis à l'INH, sur une primo-infection récente. Bonne tolérance.

Observation n° 28. - B... Nasser, 4 ans et demi.

Cuti négative en janvier 1959, positive le 7-3-59. Sur les premiers clichés : volumineuses adénopathies bilaires bilatérales, et trouble de ventilation du segment ventral du lobe supérieur gauche. Tubages négatifs.

Traitement : INH-Streptomycine le 10-3-59, INH-PAS à partir du 17-6-59. On assiste à la régression des images radiologiques. Mais, en juin 60 (soit après 15 mois de traitement), apparaît une adénopathie latéro-trachéale droite, tandis qu'un tubage positif à l'examen direct le 6 juillet fait suspecter une fistulisation (mais une bronchoscopie n'a pu être pratiquée pour la vérifier).

On remplace le 16-7-60 le PAS par le 1314 Th. Sur les clichés ultérieurs, diminution progressive de l'adénopathie latéro-trachéale. En décembre 1960, l'image thoracique est redevenue normale, et le traitement est arrêté le 31-12-60.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 40 %, poids : 16,500 kg.), soit 22,5 mg./kg., dose donnée d'emblée et n'ayant entraîné aucun incident.

En résumé : action nette du 1314 Th (associé à l'INH) sur une adénopathie latéro-trachéale droite apparue après 15 mois de traitement par INH-PAS, mais une fistulisation a été contemporaine, semble-t-il, de cette régression. Bonne tolérance.

Observation n° 29. - S... Martine, 2 ans 4 mois.

Cuti positive le 4-2-1959 (découverte à l'occasion d'un érythème noueux). Pas de notion de cuti antérieure. Sur les premiers clichés : adénopathie hilare bilatéral, prédominant à droite, et adénopathie latéro-trachéale droite. Tubage positif le 24-2-59, à l'examen direct seulement (tous les tubages ultérieurs étant négatifs).

Traitement par INH-PAS à partir de février 59 (on y ajoute de la Streptomycine du 6-4-59 au 22-7-59). L'adénopathie latéro-trachéale droite régresse mais les ganglions hilaires persistent.

On remplace alors l'INH par le 1314 Th, le 11-3-60. Sur les clichés ultérieurs, peu de modification du volume des ganglions, qui se calcifient. Le traitement est arrêté le 13-7-60.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,25 gr. (surface corporelle : 30 %, poids : 13 kg.), soit 20 mg./kg., dose donnée d'emblée et supportée sans incident.

En résumé : action nulle, sur des adénopathies hilaires, du 1314 Th (associé au PAS) institué au 13^e mois de la primo-infection. Bonne tolérance.

Observation n° 30. - B... Julien, 2 ans et demi : voir page 42.

Observation n° 31. - B... Jean-Louis, 13 ans et demi.

Cuti négative en décembre 1959, positive le 20 février 1960. Radiologiquement : adénopathie hilare gauche. Tubages négatifs.

Traitement : 1314 Th-PAS à partir du 12-3-60. En juillet 1960, soit après 4 mois de traitement, diminution assez nette du ganglion hilare gauche. Le 1314 Th est poursuivi jusqu'au 22-9-60, il est alors relayé par l'INH.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,75 gr. (surface corporelle : 70 %, poids : 36,600 kg.), soit 20 mg./kg., dose donnée d'emblée. Il a entraîné rapidement des vomissements qui ont obligé dès le 17 mars (soit au bout de 5 jours) à ramener la dose à 0,50 gr. Cette nouvelle dose a été alors bien tolérée et la courbe pondérale, bien qu'irrégulière, a été ascendante dans son ensemble. Cependant la survenue au bout de 6 mois de nouveaux vomissements a fait interrompre le 1314 Th.

En résumé : le 1314 Th (associé au PAS) a eu une action nette en 4 mois sur une adénopathie récente. La tolérance a été médiocre.

Observation n° 32. - M... Marie, 2 ans et demi.

Cuti positive le 29 mai 1959. Pas de notion de cuti antérieure. Sur les premiers clichés : adénopathie hilare bilatérale prédominant à droite, adénopathie latéro-trachéale droite et trouble de ventilation du segment apical du lobe supérieur droit. Tubages négatifs.

Traitement à partir de juillet 1959 par INH-PAS et corticoïdes (ces derniers jusqu'en octobre 1959).

Le trouble de ventilation régresse rapidement sans rebond, les adénopathies sont moins bien influencées, et, après un an de traitement, persistent un ganglion hilare droit et surtout un gros ganglion latéro-trachéal droit (mais à la bronchoscopie, il n'y a ni compression ni menace de fistule).

On remplace alors, le 17-7-60, le PAS par le 1314 Th. En décembre 1960, soit après 5 mois de 1314 Th, peu de modification des images ganglionnaires. Le 1314 Th est arrêté le 23-12-60.

Il a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 40 %, poids : 17,500 kg.), soit 20 mg./kg., dose donnée d'emblée, et il n'a entraîné aucun incident.

En résumé : effet nul du 1314 Th (associé à l'INH) sur des adénopathies datant de plus d'un an. Bonne tolérance.

Observation n° 33. - G... Christian, 3 ans.

Cuti positive le 21 mai 1961. Pas de notion de cuti antérieure. Sur les premiers clichés : adénopathie latéro-trachéale droite. Tubage positif le 1-6-61 (le BK se révélera sensible à INH-Streptomycine-PAS-1314 Th).

Traitement : INH-PAS le 3-6-61. Tubage positif à nouveau le 19-7-61, puis négatifs (sauf le 7-12-61 où on retrouve du BK à l'examen direct). Après 10 mois de traitement, persiste un ganglion latéro-trachéal droit, comprimant la trachée à la bronchoscopie.

On ajoute au traitement du 1314 Th le 17-4-62. Au bout de 2 mois, l'adénopathie latéro-trachéale droite est peu modifiée, mais la compression trachéale a diminué à la bronchoscopie. Les clichés ultérieurs restent pratiquement inchangés. Le 1314 Th est poursuivi jusqu'en octobre 1962.

Il a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 33 %, poids : 13,200 kg.), soit 28,5 mg./kg., dose atteinte en 7 jours et n'ayant entraîné aucun incident.

En résumé : le 1314 Th (associé à INH-PAS), donné en présence d'une adénopathie datant de près d'un an, s'il n'a pas entraîné d'amélioration radiologique, a obtenu cependant une régression nette des signes de compression constatés à la bronchoscopie. Bonne tolérance.

Observation n° 34. - B... Vincenta, 5 ans et demi.

Cuti négative fin 1959, positive le 4 janvier 1962. Sur les premiers clichés : adénopathie hilare gauche. Tubage positif à l'examen direct le 2-2-62, tous les tubages ultérieurs étant négatifs.

Traitement institué le 11-1-62 : INH-PAS. L'absence de modification radiologique au bout de 3 mois fait remplacer, le 14-4-62, le PAS par le 1314 Th.

Un mois plus tard, disparition quasi totale de l'adénopathie sur les clichés, alors que la bronchoscopie ne montre pas de fistule. Le 1314 Th est poursuivi jusqu'au 31-8-62.

Il a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 40 %, poids : 19 kg.), soit 20 mg./kg., dose atteinte en 3 jours. En 4 mois et demi de traitement, on a observé une chute pondérale de 500 gr.

En résumé : excellent effet du 1314 Th (associé à l'INH), institué 3 mois et demi après la découverte de la primo-infection, sur une adénopathie hilare. Tolérance médiocre.

Observation n° 35. - B... Rabiah, 9 ans.

Cuti négative en mai 1960, positive le 10-12-60. Radiologiquement : adénopathie hilare droite et nodule dans le segment ventral du lobe supérieur droit. Deux tubages successifs sont positifs, en décembre 1960.

Traitement :INH-PAS à partir du 5-1-61. Le 2-3-61, la bronchoscopie montre une fistule dans la bronche principale droite.

Le 7-3-61, apprenant que le BK isolé lors des tubages de décembre se révèle résistant à l'INH, on remplace celui-ci par le 1314 Th. Sur les clichés successifs, diminution très lente du volume ganglionnaire jusqu'en octobre 1961, date où une 2^e bronchoscopie trouve la fistule cicatrisée.

Le nodule, persistant en janvier 62 (soit après 10 mois de 1314 Th), est finalement enlevé chirurgicalement le 5-2-62.

Sous 1314 Th, tubages constamment négatifs. Le traitement est poursuivi jusqu'en août 1962.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 53 %, poids : 26,700 kg.), soit 17,5 mg./kg., dose atteinte en 4 jours. On a observé quelques vomissements, malgré l'adjonction de phénobarbital. Poids stationnaire pendant 4 mois, puis régulièrement ascendant.

En résumé : l'action du 1314 Th (associé au PAS), satisfaisante du point de vue bactériologique, a été quasiment nulle sur les images radiologiques : nodule persistant, adénopathie peu modifiée compte tenu de la fistule. Tolérance médiocre.

Observation n° 36. - A... Floriane, 7 ans.

Cuti négative le 27 mai 1960, positive le 19 octobre 1960. Sur les premiers clichés, adénopathie biliaire droite et nodule dans le segment antéro-interne du lobe moyen droit. Tubage positif (BK sensible à INH-PAS-Streptomycine-1314 Th).

Traitement institué le 30-10-60 : INH-PAS.

En décembre 1960, apparition d'un trouble de ventilation du segment axillaire du lobe supérieur droit, et, à la bronchoscopie, granulome dans la bronche intermédiaire droite. On entreprend alors le 11-12-60 l'association corticothérapie (poursuivie jusqu'au 31-3-61) 1314 Th et PAS, l'INH étant interrompu.

Tubages constamment négatifs sous 1314 Th. Sur les clichés, régression très rapide de l'adénopathie et du trouble de ventilation, sans rebond. Bronchographie normale en février 1961, bronchoscopie normale en juin 1961. Le traitement est arrêté en décembre 1961.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 50 %, poids : 23 kg.), soit 22 mg./kg. On a observé quelques vomissements, majorés à l'arrêt de la corticothérapie, et diminués alors par l'administration de phénobarbital.

En résumé : action excellente de l'association 1314 Th-corticothérapie (et PAS) sur un trouble de ventilation et une adénopathie, au cours d'une primo-infection récente. Tolérance médiocre.

Observation n° 37. - D... Véronique, 7 ans.

Cuti positive le 17 juillet 1960. Pas de notion de cuti antérieure. Radiologiquement, adénopathie biliaire gauche discrète. Tubages négatifs.

Traitement : INH-PAS à partir du 11-8-60.

Mais l'adénopathie augmente de volume et, devant sa persistance au bout d'un an, on arrête l'INH et on entreprend, le 24-7-61, l'association 1314 Th-corticoïdes. La corticothérapie est poursuivie jusqu'au 30-10-61. On n'observe pratiquement aucune modification de l'adénopathie et le 1314 Th est arrêté le 23-12-61.

Il a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 50 %, poids : 26,500 kg.), soit 20 mg./kg., dose atteinte en 4 jours. Quelques vomissements, survenant malgré cette administration progressive, font adjoindre du phénobarbital qui les fait disparaître. La courbe pondérale est par ailleurs stationnaire.

En résumé : effet nul du 1314 Th (associé à la corticothérapie et au PAS) sur une adénopathie hilare gauche datant de plus d'un an. Tolérance médiocre.

Observation n° 38. - V... Lionel, 5 ans.

Cuti négative en octobre 1959, positive en mai 1960. Radiologiquement, adénopathie hilare droite. Tubages négatifs malgré une fistule, à la bronchoscopie, dans la bronche droite.

Traitement : INH-PAS le 21-5-60.

La persistance d'une volumineuse adénopathie fait ajouter au traitement, le 11-2-61, 1314 Th et corticothérapie.

Sur les clichés ultérieurs, aucune modification de l'adénopathie hilare droite. La corticothérapie est arrêtée le 21-6-61, le 1314 Th est poursuivi jusqu'au 30-7-61.

Il a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 40 %, poids : 19 kg.), soit 25 mg./kg., dose donnée d'emblée. On a observé quelques vomissements pendant ce traitement.

En résumé : effet nul du 1314 Th (associé à corticoïdes-INH-PAS) sur une adénopathie non influencée précédemment par 9 mois de traitement par INH-PAS. Tolérance médiocre.

Observation n° 39. - C... René, 6 mois.

Cuti positive le 14 janvier 1959. Pas de notion de cuti antérieure. Radiologiquement, adénopathie hilare bilatérale, nodule dans le lobe supérieur gauche et trouble de ventilation des segments apical et dorsal gauches. Tubages positifs, le BK se révélant résistant à la Streptomycine, sensible à l'INH et au PAS.

Traitement institué en janvier 1959 : INH-PAS-corticothérapie, celle-ci jusqu'au 16-3-59. Les tubages restent positifs le 27 mars et le 5 mai 1959. Le trouble de ventilation disparaît, mais un rebond fait reprendre la corticothérapie du 27 mars au 23 avril. Fin avril 1959, nouveau rebond et persistance d'une adénopathie hilare gauche.

On ajoute alors au traitement, le 11-5-59, du 1314 Th, et l'on reprend le traitement hormonal (ce dernier poursuivi jusqu'au 3-7-59). Le 26-7-59, soit en 2 mois et demi, nettoyage radiologique total sans rebond. Le 1314 Th est alors arrêté. Bacilloscopies constamment négatives sous 1314 Th.

Celui-ci a été donné à la dose de 0,20 gr. (surface corporelle : 17 %, poids : 6,300 kg.), soit 30 mg./kg., dose donnée d'emblée et n'ayant entraîné aucun incident.

En résumé : excellente action du 1314 Th qui a négativé les bacilloscopies jusque là constamment positives et qui, associé aux corticoïdes et à INH-PAS, a fait disparaître un trouble de ventilation à rebonds successifs. Bonne tolérance.

Observation n° 40. - B... Marie-Christine, 5 ans et demi.

Cuti négative début 1959, positive en octobre 1960. Sur les premiers clichés : volumineuse adénopathie latéro-trachéale droite, adénopathie sus-bronchique droite et adénopathie hilare gauche. Tubages négatifs.

Traitement : INH-PAS le 19-10-60.

En janvier 61 apparaît un nodule au tiers inférieur du champ droit, tandis que persistent une volumineuse adénopathie latéro-trachéale droite, des adénopathies hilaires droite et gauche plus modérées. Bronchoscopie normale.

On ajoute au traitement, le 3-2-61, 1314 Th et corticothérapie (cette dernière jusqu'au 15 mai). Le 1314 Th est arrêté le 26 mai, INH et PAS étant poursuivis seuls. En juin et juillet 1961, régression nette du nodule, mais adénopathies inchangées.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 45 %, poids : 19,800 kg.), soit 20 mg./kg., dose atteinte en 3 jours et n'ayant donné lieu à aucun incident.

En résumé : effet net du 1314 Th, associé à la corticothérapie et à INH-PAS, sur un nodule récent, mais nul sur des adénopathies datant d'au moins 3 mois. Bonne tolérance.

Observation n° 41. - B... Marlène, 12 ans et demi : voir page 45.

Observation n° 42. - Y... Gilbert, 4 ans et demi.

Cuti négative en juillet 1957, positive le 5 novembre 1960 (découverte à l'occasion d'un érythème noueux). Sur les premiers clichés, adénopathie sus et interbronchique gauche et nodule du tiers inférieur du champ gauche.

Traitement : 1314 Th-PAS-corticothérapie le 18-11-60.

En un mois, disparition de l'adénopathie interbronchique et régression notable de l'adénopathie sus-bronchique, qui se poursuit sur les clichés ultérieurs. Mais 3 tubages positifs en novembre et décembre, font envisager une fistulisation (non confirmée toutefois par la bronchoscopie).

Le 3-3-61, on ne voit plus le nodule. L'arrêt de la corticothérapie (le 14-3-61) n'est pas suivi de rebond. Le 1314 Th est interrompu le 30-3-61.

Il a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 45 %, poids : 18,200 kg.), soit 20 mg./kg., dose atteinte en 3 jours et n'ayant entraîné aucun incident notable.

En résumé : action excellente, dans une primo-infection récente, du 1314 Th (associé aux corticoïdes et au PAS) sur un nodule et une adénopathie (avec toutefois la réserve quant à celle-ci d'une fistule possible). Bonne tolérance.

Observation n° 43. - Y... Didier, 3 ans et demi.

Cuti positive le 8-11-60. Pas de notion de cuti antérieure. Cliniquement, état subfébrile. Radiologiquement, volumineuse adénopathie hilare et sus-hilaire gauche. Tubages négatifs.

Traitement : 1314 Th-PAS-corticothérapie le 23-11-60. Apyrexie immédiate. En un mois, diminution importante de l'adénopathie, qui se poursuit sur les clichés ultérieurs.

Après l'arrêt du traitement hormonal, le 4-3-61, rebond ganglionnaire transitoire, puis l'adénopathie poursuit sa régression. Le 1314 Th est arrêté le 12-6-61.

Il a été donné à la dose de 0,31 gr. (surface corporelle : 35 %, poids : 13,400 kg.), soit 22,5 mg./kg., dose donnée d'emblée. Ce traitement n'a entraîné aucun incident.

En résumé : bon résultat du 1314 Th (associé à la corticothérapie et au PAS) sur une volumineuse adénopathie, au cours d'une primo-infection récente. Bonne tolérance.

Observation n° 44. - K... Noïra, 5 ans : voir page 44.

Observation n° 45. - O... Annie, 4 ans et demi.

Cuti positive le 15 janvier 1959 (découverte à l'occasion d'un érythème noueux). Pas de notion de cuti antérieure. Sur les premiers clichés, très volumineuses adénopathies latéro-trachéale et hilaires droites et nodule axillaire droit. Tubages négatifs.

Traitement : INH-PAS le 20-1-59. Le 26-3-59 apparaît un trouble de ventilation du segment axillaire du lobe supérieur droit. La corticothérapie, instituée le 1-4-59, le fait régresser.

Cependant, devant la persistance d'adénopathies importantes, on remplace l'INH par le 1314 Th le 8-6-59. Le 27-6-59, un rebond du trouble de ventilation à l'arrêt de la cure hormonale fait reprendre celle-ci. Une bronchoscopie montre à ce moment une importante compression trachéale.

Le trouble de ventilation disparaît rapidement sans nouveau rebond, et le nodule a beaucoup diminué en septembre. Les adénopathies cependant sont peu modifiées sur les clichés successifs. Toutefois la compression trachéale a disparu à la bronchoscopie le 13-11-59. La corticothérapie est arrêtée le 27-11-59. Le 1314 Th est poursuivi jusqu'en juillet 1960.

Il a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 40 %, poids : 20 kg.), soit 19 mg./kg., dose atteinte en 4 jours et poursuivie sans aucun incident.

En résumé : le 1314 Th associé à la corticothérapie (et au PAS), donné au cours d'une primo-infection datant de 5 mois, a eu un effet net sur un nodule et un trouble de ventilation : la bronchoscopie a mis en évidence également une action importante sur des adénopathies radiologiquement peu modifiées. La tolérance a été bonne.

Observation n° 46. - A... Farid, 2 ans.

Cuti négative le 22 février 1960, positive le 5 novembre 1960. Radiologiquement, adénopathie latéro-trachéale et sus-hilaire droite. Tubage positif le 23-11-60 (BK sensible à INH-PAS-Streptomycine), tous les tubages ultérieurs étant négatifs.

Traitement : INH-Streptomycine-PAS à partir du 5-11-60. L'apparition d'un trouble de ventilation du segment antéro-interne du lobe moyen droit fait entreprendre un traitement corticoïde le 2-12-60. Le trouble de ventilation disparaît, mais l'arrêt de la corticothérapie (le 18-2-61) entraîne un rebond tandis que persiste une importante adénopathie latéro-trachéale droite.

Le traitement hormonal est alors repris le 24-2-61, associé au 1314 Th et au PAS (l'INH et la Streptomycine étant interrompus). Le trouble de ventilation régresse, et en avril, soit en 2 mois, le ganglion latéro-trachéal droit a très notablement diminué de volume. L'arrêt de la corticothérapie le 23-5-61 n'entraîne pas de rebond. Le 1314 Th est poursuivi jusqu'au 20-11-61.

Il a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 30 %, poids : 13,40 kg.), soit 27,5 mg./kg., dose donnée d'emblée. En 9 mois de traitement par le 1314 Th, chute pondérale d'un kilogramme malgré 3 mois de corticothérapie associée (mais la première cure hormonale avait entraîné une importante prise de poids).

En résumé : effet très net du 1314 Th associé au traitement hormonal (et au PAS) sur une adénopathie latéro-trachéale droite (accompagnée d'un trouble de ventilation) non influencée par 3 mois et demi d'INH-Streptomycine-PAS. Tolérance médiocre.

Observation n° 47. - C... Dominique, 4 ans et demi.

Cuti négative en mars 1959, positive le 29 décembre 1959. Radiologiquement, adénopathie hilaires gauche et nodule dans le segment ventral du lobe supérieur gauche. Tubages négatifs.

Traitement : INH-PAS le 16-1-60. Au bout d'un an, l'adénopathie persiste, volumineuse.

On ajoute alors au traitement, le 20-1-61, 1314-Th et corticothérapie. En mars (soit en moins de 2 mois), régression très nette de l'adénopathie hilair gauche. Le traitement hormonal est interrompu le 16-6-61. L'adénopathie reste stationnaire sur les clichés, pendant 6 mois, puis, 3 mois après l'arrêt de la corticothérapie, on assiste à un rebond ganglionnaire. Le 1314 Th est alors arrêté le 24-9-61.

Il a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 45 %, poids : 20,600 kg.), soit 25 mg./kg., dose donnée d'emblée. Sous corticothérapie, fait paradoxal, amaigrissement très important (de 2.200 kg. en 5 mois); à l'arrêt du traitement hormonal, ascension pondérale de 2,800 kg. en 3 mois et demi.

En résumé : le traitement par 1314 Th et corticoïdes (associé à INH-PAS), après avoir eu un excellent effet sur une adénopathie datant d'un an, n'a pas empêché un rebond survenu 3 mois après l'arrêt de la corticothérapie. Tolérance médiocre.

Observation n° 48. - B... Aldo, 2 ans.

Cuti négative en décembre 1958, positive le 2 octobre 1959. A cette date, les radiographies montrent un trouble de ventilation du lobe moyen droit, et un tubage sera positif à la culture.

Le traitement est institué le 10-10-59, par INH-PAS et corticoïdes (ceux-ci jusqu'au 31-12-59). Le trouble de ventilation régresse. En décembre 59, apparaît une adénopathie latéro-trachéale droite, tandis que le BK isolé du tubage d'octobre se montre totalement résistant à l'INH. On remplace alors celui-ci par le 1314 Th à partir du 25-12-59.

Un rebond du trouble de ventilation du lobe moyen fait reprendre la corticothérapie le 11-1-60. Le 29-1-60, on ajoute au traitement de la Streptomycine. Le trouble de ventilation et l'adénopathie latéro-trachéale droite régressent progressivement, et le 15-4-60 l'image thoracique est sensiblement normale. Tous les tubages sont négatifs. La cure hormonale et la Streptomycine sont arrêtée le 29-4-60, le 1314 Th et le PAS sont poursuivis jusqu'en octobre 1960.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,25 gr. (surface corporelle : 30 %, poids : 13,200 kg.), soit 20 mg./kg., dose atteinte en 4 jours. Il a entraîné de l'anorexie, des nausées, et le 25-1-60, soit au bout d'un mois, des vomissements importants obligeant à l'interrompre pendant 3 jours, avant de le reprendre à dose moindre (0,19 gr.).

En résumé, effet net du 1314 Th, associé à la corticothérapie (ainsi qu'à la Streptomycine et au PAS), tant bactériologiquement que radiologiquement : nettoyage total d'une adénopathie récente et d'un trouble de ventilation, sans rebond. Tolérance mauvaise.

Observation n° 49. - L... Martine, 8 ans et demi.

Cuti positive le 15 juillet 1960 (découverte à l'occasion d'un érythème noueux). Pas de notion de cuti antérieure. Radiologiquement, volumineuses adénopathies sus-hilaire et latéro-trachéale droites. Deux tubages seront positifs les 10 et 11 août à la culture (BK sensible à INH-PAS-Streptomycine-1314 Th), tous les tubages ultérieurs étant négatifs.

Le traitement par INH-PAS est commencé le 21-7-60. Le ganglion latéro-trachéal régresse dès le 4-8-60, mais en janvier 1961, il augmente de volume, puis reste inchangé sur les clichés de mars et mai 61.

On remplace alors, le 30-5-61, l'INH par 1314 Th et corticothérapie. En juillet, diminution modérée du volume ganglionnaire, qui persiste inchangé par la suite. La corticothérapie est interrompue le 30-8-61, le 1314 Th et le PAS poursuivis jusqu'au 27-10-61.

Le 1314 Th a été prescrit à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 50 % - Poids : 24 kg.), soit 20 mg./kg. La dose totale a été atteinte en 7 jours. Quelques rares vomissements n'ont pas empêché une nette ascension pondérale. Mais en septembre 61, soit au quatrième mois de traitement (et après l'arrêt de la corticothérapie), apparition de lésions squameuses brunâtres du dos des mains ; sous l'influence de la vitamine PP prescrite alors, disparition totale des lésions en huit jours.

En résumé : le 1314 Th associé aux corticoïdes (et au PAS) a entraîné la diminution modérée mais rapide d'un ganglion persistant après 10 mois de traitement par INH-PAS. Tolérance médiocre.

Observation n° 50. - N... Nadine, 9 ans et demi.

Cuti négative en janvier 1959, positive le 31 mars 1959. A cette date, adénopathie hilare droite et trouble de ventilation du segment basal-latéral du lobe inférieur droit. Tubage positif à l'examen direct, mais négatif à la culture. Traitement : INH-PAS et corticothérapie (le 11-4-59). Tubages désormais négatifs. Le trouble de ventilation disparaît, mais reparait dès l'arrêt du traitement hormonal (le 31-5-59). La reprise de la corticothérapie le 1^{er} juillet entraîne la disparition du trouble de ventilation, mais il persiste une volumineuse adénopathie hilare droite.

On remplace alors l'INH par le 1314 Th le 13-9-59. L'adénopathie reste inchangée sur les clichés successifs. Le traitement hormonal est interrompu le 23-11-59, le 1314 Th poursuivi jusqu'en juillet 60, sans entraîner de modification du ganglion.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 60 % - Poids : 33,300 kg.), soit 15 mg./kg., dose atteinte en 7 jours. En 10 mois de traitement, amaigrissement de 5,500 kg. (mais le traitement hormonal avait entraîné précédemment une notable ascension pondérale).

En résumé : effet nul du 1314 Th associé à la corticothérapie (et au PAS) sur une adénopathie persistant depuis 6 mois. Tolérance mauvaise.

Observation n° 51. - L... Martine, 5 ans et demi.

Cuti positive en décembre 1958. Pas de notion de cuti antérieure. Radiologiquement, volumineuse adénopathie inter-bronchique droite. Tubages négatifs, mais le BK du contaminateur est sensible à l'INH et au PAS, résistant à la Streptomycine.

Traitement : INH-PAS à partir du 19-2-59. En mai, peu de modifications radiologiques, et à la bronchoscopie légère compression de la bronche intermédiaire droite. La persistance de l'adénopathie et l'apparition d'une petite opacité dans le lobe inférieur droit font remplacer, le 13-6-59, l'INH par le 1314 Th. Le 28-6-59, les clichés confirmant l'apparition d'un trouble de ventilation du segment basal postérieur du lobe inférieur droit, une cure hormonale est entreprise.

Dès le 10 juillet, le trouble de ventilation a disparu. Mais l'adénopathie persiste inchangée sur les clichés successifs. A l'arrêt de la corticothérapie (le 13-10-59), pas de rebond du trouble de ventilation. Le 1314 Th est arrêté le 29-11-59, sans avoir obtenu de modification radiologique de l'adénopathie. Cependant la bronchoscopie est redevenue normale.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 40 % - Poids : 17,500 kg.), soit 20 mg./kg., dose atteinte en trois jours. Il a entraîné de nombreux incidents : anorexie - vomissements - poids stationnaire. De plus, troubles du caractère, comportement difficile, agitation, ayant conduit, par leur accentuation, en novembre 1959, à interrompre le 1314 Th, interruption suivie de la régression des troubles et d'une reprise pondérale.

En résumé, le 1314 Th (associé au PAS), prescrit en présence d'une volumineuse adénopathie non influencée par six mois et demi d'INH-PAS et s'accompagnant d'un trouble de ventilation débutant, n'a pas empêché ce dernier de se compléter. L'adjonction de la corticothérapie a fait régresser ce trouble de ventilation sans rebond. L'adénopathie n'a subi aucune modification radiologique, cependant la bronchoscopie a montré la disparition d'une compression mise en évidence avant l'institution du 1314 Th. Tolérance mauvaise.

Observation n° 52. - B... Roger, 1 an : voir page 43.

Observation n° 53. - S... Djamila, 2 ans et demi.

Cuti positive le 28 juin 1961 : pas de notion de cuti antérieure. Sur les premiers clichés, adénopathies latéro-trachéale et hilaires droites et trouble de ventilation du segment ventral du lobe supérieur droit. Tubages négatifs. A la bronchoscopie, pas de compression ni de fistule.

Traitement institué le 30-6-61 : INH-PAS-Streptomycine et corticoïdes (ceux-ci jusqu'au 3-9-61). Le trouble de ventilation régresse mais les adénopathies persistent, volumineuses.

On arrête alors INH et Streptomycine que l'on remplace, le 8-9-61, par 1314 Th-corticoïdes. Les images radiologiques restent inchangées et une intervention est finalement décidée lorsque l'enfant quitte le service contre avis médical fin décembre 1961.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 30 % - Poids : 11,500 kg.), soit 30 mg./kg., dose donnée d'emblée et n'ayant entraîné aucun incident notable.

En résumé : Echec de l'association 1314 Th-corticoïdes (plus PAS) sur de volumineuses adénopathies, trois mois après la découverte de la primo-infection. Bonne tolérance.

Observation n° 54. - B... Abdelkader, 7 ans : voir page 50.

Observation n° 55. - D... Jean-Louis, 22 mois.

Cuti négative en juillet 1959, positive le 3 mai 1961, lors d'une méningite tuberculeuse. Le liquide céphalo-rachidien contient 160 éléments, 1,20 gr. d'albumine, du BK à l'examen direct (mais culture négative). E.E.G. très perturbé. Sur les clichés pulmonaires, image de miliaire et trouble de ventilation des segments apical et dorsal du lobe supérieur droit. Tubages négatifs.

Le traitement comporte d'emblée (le 5-5-61) INH-PAS-Streptomycine-1314 Th-Corticothérapie et, pendant six jours, de l'INH intra-rachidien. Le 19-5-61, les signes neurologiques sont en voie de régression et dans le L.C.R. on retrouve 142 éléments et 0,44 gr. d'albumine.

Le 31 mai, arrêt de la Streptomycine. Le 8 juin, E.E.G. très amélioré. Le 19 juillet, L.C.R. normal (24 éléments, 0,10 gr. d'albumine) Aucune séquelle clinique.

Radiologiquement, après un mois de traitement, l'image de miliaire a disparu. Il persiste dans l'apico-dorsal une opacité, qui décroît très lentement sur les clichés successifs. La corticothérapie est interrompue le 23-8-61.

Le 19-9-61, rebond méningé, léger et transitoire, le L.C.R. contenant 26 éléments et 0,40 gr. d'albumine. Pas de rebond pulmonaire, l'opacité de l'apico-dorsal continue à décroître. Le 1314 Th est donné jusqu'au 16-6-62, l'INH et le PAS étant poursuivis seuls ensuite.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,25 gr. (surface corporelle : 25 % - Poids : 13 kg.), soit 20 mg./kg., dose donnée d'emblée et supportée sans aucun incident jusqu'à l'arrêt de la corticothérapie. A ce moment, nombreux vomissements obligeant à interrompre le 1314 Th pendant quatre jours avant de le reprendre très progressivement pour atteindre la dose totale en sept jours. Pas d'autres incidents par la suite.

En résumé : excellent résultat sur le plan clinique du traitement par 1314 Th associé à INH-PAS-Streptomycine-Corticothérapie. Radiologiquement, excellent effet sur l'image de miliaire mais longue persistance d'une opacité segmentaire de l'apico-dorsal. A l'arrêt de la corticothérapie, petit rebond méningé mais pas de rebond pulmonaire. Tolérance médiocre.

Observation n° 56. - L... André, 3 ans et demi.

Cuti positive le 22-4-1961. Pas de notion de cuti antérieure. Radiologiquement, adénopathies hilaires bilatérales et adénopathie rétro-trachéale. Tubages négatifs.

Traitement : INH-PAS à partir du 3-6-61. Le 19-7-61 apparaît un trouble de ventilation du segment apical du lobe supérieur gauche ; la corticothérapie alors instituée (le 2-8-61) le fait régresser rapidement et est poursuivie jusqu'au 3-9-61. Une bronchoscopie à cette date est normale.

En décembre 1961 persistent de volumineuses adénopathies hilaires bilatérales ainsi que l'adénopathie rétro-trachéale. On entreprend alors le 15-12-61, 1314 Th et corticoïdes, le PAS étant interrompu et l'INH poursuivi. La corticothérapie est arrêtée le 15-2-62, date où l'on observe une régression très importante des images ganglionnaires. Ce résultat se maintient sur les clichés ultérieurs, sans rebond. Le 1314 Th est poursuivi jusqu'en novembre 1962.

Il a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 35 % - Poids : 14,600 kg.), soit 35 mg./kg., dose donnée d'emblée. Cette dose a été bien supportée jusqu'à l'arrêt de la corticothérapie : on a observé alors plusieurs vomissements, ayant obligé à interrompre le traitement pendant trois jours, avant de le reprendre, à la dose plus faible de 0,25 gr. (correspondant alors à 20 mg./kg.), bien supportée par la suite.

En résumé : excellent résultat de l'association 1314 Th-corticothérapie (et INH) sur des adénopathies volumineuses, huit mois après la découverte de la primo-infection. Tolérance médiocre.

Observation n° 57. - R... Patrice, 18 mois.

Cuti positive le 22-12-60. Pas de notion de cuti antérieure. Sur les premiers clichés, opacité latéro-trachéale droite. Tubages négatifs.

Traitement : INH-Streptomycine le 31-12-60. En mars 1961 apparaît un trouble de ventilation des segments ventral et dorsal du lobe supérieur droit, et une bronchoscopie montre une fistule dans la bronche principale droite.

Le 22-3-61, arrêt d'INH-Streptomycine, remplacés par 1314 Th-corticothérapie. Le trouble de ventilation disparaît en trois semaines. La corticothérapie est arrêtée le 25-5-61, mais un rebond oblige à la reprendre du 1-6-61 au 15-9-61. Le trouble de ventilation régresse mais une bronchographie montre des dilatations de la branche ventrale de la bronche lobaire supérieure droite. Le 1314 Th est arrêté le 28-3-62.

Il a été administré à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 25 %, poids : 9,950 kg.), soit 37 mg./kg., dose donnée d'emblée et supportée sans aucun incident.

En résumé, action médiocre de l'association 1314 Th-corticoïdes (et PAS) sur un trouble de ventilation apparu au troisième mois de la découverte de la primo-infection. La régression a été nette (mais il y a eu une fistule). On a de plus observé un rebond. La tolérance a été bonne.

Observation n° 58. - H... Abdelaziz, 10 ans.

Cuti positive en avril 1959 ; pas de notion de cuti antérieure. Sur les premiers clichés, adénopathie hilare gauche. Tubages négatifs.

Traitement : INH-PAS le 27-7-59. Le 14-8-59 apparaît un épanchement pleural séro-fibrineux gauche ; la culture du liquide pleural mettra en évidence du BK. Sous l'influence de la corticothérapie l'épanchement disparaît complètement en une semaine. Le traitement hormonal sera arrêté le 16-11-59.

Un tubage positif le 21-9-59 révèle un BK totalement résistant à l'INH. On remplace alors celui-ci, le 15-10-59, par 1314 Th et Streptomycine, le PAS étant poursuivi. L'adénopathie hilare qui persistait disparaît rapidement, et l'image thoracique est sensiblement normale le 15-12-59. On n'a d'ailleurs plus aucun tubage positif. La Streptomycine est interrompue le 11-3-60, le 1314 Th et le PAS sont poursuivis jusqu'au 17-10-60.

Le 1314 Th a été administré à la dose de 0,40 gr. (surface corporelle : 55 % - Poids : 27,300 kg.), soit 15 mg./kg., dose donnée d'emblée. Poids stationnaire pendant le traitement.

En résumé, le 1314 Th (associé à PAS et Streptomycine), prescrit en raison de la découverte d'un BK résistant à l'INH, six mois après la constatation d'une primo-infection, a donné d'excellents résultats, tant sur le plan bactériologique que sur le plan radiologique. Tolérance médiocre.

Observation n° 59. - D... Ouasila, 10 ans.

Cuti négative en mars 1959, positive le 3 mars 1960. Sur les premiers clichés, adénopathie hilare droite et nodule axillaire droit. Tubages négatifs.

Traitement : INH-PAS le 10-3-60. Le 2-4-60, malgré l'absence de compression à la bronchoscopie, l'importance du volume ganglionnaire fait entreprendre un essai de 1314 Th, l'INH étant arrêté. Le 19-4-60, un tubage est positif (ramenant un BK sensible), tous les tubages ultérieurs étant négatifs.

En juillet 1960 apparaît un trouble de ventilation du Nelson droit. On adjoint alors au traitement, le 22-7-60, une cure hormonale. Le trouble de ventilation disparaît en quelques jours et les adénopathies régressent considérablement en deux mois, tandis que le nodule diminue progressivement sur les clichés successifs. La corticothérapie est arrêtée le 11-11-60. Bronchoscopie sensiblement normale en mars 1961. Le 1314 Th est poursuivi jusqu'en juin 61.

Il a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 55 % - Poids : 24,100 kg.), soit 20 mg./kg., dose atteinte en quatre jours. Il a été bien supporté pendant un mois et demi, puis sont apparus des vomissements rapidement arrêtés par le phénobarbital poursuivi de mai à juillet et interrompu lors de la corticothérapie. Pendant toute la durée de celle-ci, et après son interruption, on n'a enregistré aucun autre vomissement. La courbe pondérale, ascendante avant et pendant la corticothérapie, est restée ensuite stationnaire.

En résumé, le 1314 Th (associé au PAS) donné un mois après la découverte de la primo-infection, devant de volumineux ganglions, a eu un effet nul puisqu'il n'a pas empêché l'apparition d'un trouble de ventilation. L'adjonction alors du traitement hormonal a entraîné une amélioration rapide sans rebond. Du point de vue bactériologique, le 1314 Th a négativé les tubages. La tolérance a été médiocre.

Observation n° 60. - D... Setti, 6 ans.

Cuti négative en août 1959, positive en mars 60. Sur les premiers clichés, adénopathie hilare gauche, nodule et trouble de ventilation du Nelson gauche. Un tubage se révélera positif à la culture. Le 24-3-60, fistule dans la bronche principale gauche à la bronchoscopie.

Traitement : INH-PAS et hormonothérapie le 21-3-60. Le trouble de ventilation régresse et la corticothérapie est arrêtée le 23-7-60.

Le BK se révélant totalement résistant à la Streptomycine et partiellement à l'INH, on ajoute au traitement du 1314 Th à partir du 14-6-60. Tous les tubages ultérieurs sont négatifs. Le 12-7-60, la fistule est cicatrisée à la bronchoscopie. Sur les clichés successifs, régression très lente du nodule et quasi-nulle de l'adénopathie qui persiste encore à l'arrêt du traitement le 15-2-61.

Le 1314 Th a été administré à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 40 % - Poids : 19 kg.), soit 20 mg./kg., dose donnée d'emblée. Il a entraîné une légère anorexie et quelques vomissements à l'arrêt de la corticothérapie. Ces vomissements ont cessé spontanément en quelques jours.

En résumé, le 1314 Th (associé à l'INH et au PAS), donné trois mois après la découverte de la primo-infection, devant la constatation d'un BK partiellement résistant à l'INH, a négativé l'expectoration. Mais du point de vue radiologique l'effet a été très médiocre, nul sur les adénopathies, lent et médiocre sur le nodule. Tolérance médiocre.

Observation n° 61. - Y... B... Fatima, 4 ans et demi.

Cuti négative en mai 1959, positive le 11-6-59. Sur les premiers clichés, volumineuse adénopathie sus-hilaire gauche. Tubages négatifs. Traitement : 1314 Th-PAS le 26-6-59 ; il est interrompu du 18 juillet au 3 août en raison de la survenue d'un ictère. Sur les clichés d'août, régression modérée du volume ganglionnaire, qui se modifie peu sur les clichés ultérieurs. Le traitement est finalement arrêté en avril 1960.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 35 % - Poids : 15 kg.), soit 25 mg./kg., dose atteinte en cinq jours. Le 15-7-59, apparition d'un ictère d'origine probablement virale, guéri en 15 jours, non imputable au 1314 Th. Ce dernier a par contre entraîné par la suite une légère anorexie, quelques nausées et vomissements. De plus, la courbe pondérale a été irrégulière.

En résumé, le 1314 Th (associé au PAS), donné 15 jours après la découverte d'une primo-infection récente, devant une volumineuse adénopathie, a entraîné en deux mois une régression de celle-ci, mais cette régression est restée modérée et ne s'est pas poursuivie ultérieurement. La tolérance a été médiocre.

Observation n° 62. - H... Isabelle, 9 ans et demi.

Cuti négative en mars 1960, positive le 20 août 1960 (découverte à l'occasion d'un érythème noueux). Sur les premiers clichés, volumineuse adénopathie interbronchique droite. Tubages négatifs.

Le traitement par INH-PAS à partir du 22-8-60 n'entraîne en sept mois aucune modification radiologique, et l'on remplace le 25-3-61 l'INH par 1314 Th et corticoïdes.

En mai, soit en deux mois, disparition quasi totale de l'image ganglionnaire. Mais une fistule est contemporaine de cette régression, comme l'attestent la bronchoscopie et le seul tubage positif au cours de la maladie, en juin. La corticothérapie est interrompue le 22 juin 1961, le 1314 Th est poursuivi jusqu'en septembre.

Il a été donné à la dose de 0,625 gr. (surface corporelle : 60 % - Poids : 32,500 kg.), soit 20 mg./kg., dose atteinte en cinq jours. On a observé de l'anorexie, une stagnation pondérale et, en septembre 61, un ictère avec baisse importante du taux de prothrombine, augmentation des transaminases SGOT à 1100 U et SGPT à 500 U, et réactions de floculation normales. Les caractéristiques biologiques de cet ictère font évoquer une cause toxique. Le 1314 Th est alors interrompu et remplacé par l'INH, et l'ictère régresse.

En résumé, l'association 1314 Th-corticothérapie (et PAS), donnée après sept mois de traitement inefficace par INH-PAS, a fait disparaître en deux mois une volumineuse adénopathie, mais il y a eu une fistule concomitante. La tolérance a été mauvaise.

Observation n° 63. - F... Françoise, 5 ans.

Cuti négative le 22 avril 1955, positive en novembre 1959 (découverte à l'occasion d'un érythème noueux). Sur les clichés de décembre 1959, volumineuse adénopathie hilare gauche.

Traitement : INH-PAS. En janvier 1960, tubage positif (révélant un BK totalement résistant à la Streptomycine et partiellement à l'INH). En février 1960, une broncho-scopie montre une fistule dans la bronche gauche. L'adénopathie régresse progressivement. Les tubages sont négatifs en mars et mai, positif en juillet, négatif en août, positifs les 6 et 7 septembre, alors que l'image thoracique est redevenue sensiblement normale et que la fistule est cicatrisée à la bronchoscopie.

On remplace alors l'INH par le 1314 Th. le 8-9-60. Le 21-9-60, tubage négatif. Tous les tubages ultérieurs sont également négatifs. Le traitement est poursuivi jusqu'au 25-4-61.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 45 % - Poids : 21,800 kg.), soit 17,5 mg./kg., dose atteinte en cinq jours. Pendant ce traitement, quelques vomissements, chute pondérale légère et transitoire.

En résumé, excellente action du 1314 Th (associé au PAS) qui, dès son administration dans une primo-infection datant de dix mois, a négativé les bacilloscopies jusque là positives à plusieurs reprises. Tolérance médiocre.

Observation n° 64. - C... Nadine, 4 ans.

Cuti positive en décembre 1958. Pas de notion de cuti antérieure. Sur les premiers clichés, volumineuses adénopathies médiastinales. Tubages négatifs.

Le traitement par INH-PAS, commencé en mars 1959, n'obtient aucune amélioration. On remplace alors le 28-7-59 l'INH par le 1314 Th. Une bronchoscopie, à la suite d'un tubage positif à l'examen direct le 10 août 59, montre une fistule dans la bronche principale droite. Sur les clichés successifs, pas de modification des images ganglionnaires. En avril 60, la fistule est toujours active. Le 1314 Th est arrêté le 11-6-60 et l'INH repris.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 40 % - Poids : 16 kg.), soit 22,5 mg./kg., dose atteinte en cinq jours. Seuls incidents : anorexie transitoire et poids stationnaire pendant les premières semaines.

En résumé, action nulle du 1314 Th (associé au PAS) sur de volumineuses adénopathies, sept mois après la découverte de la primo-infection. Tolérance médiocre.

Observation n° 65. - T... Ange, 10 mois et demi.

Cuti négative le 19 mai 1961, positive le 28 juillet 1961. Radiologiquement, trouble de ventilation du segment postéro-externe du lobe moyen droit. Tubage positif à l'examen direct en août, puis tubages constamment négatifs.

Traitement institué en août 61 : INH-PAS-corticothérapie. Le 26-9-61, la bronchoscopie montre une fistule dans la bronche principale droite. Le trouble de ventilation régresse, mais en novembre, à faible dose de corticoïdes, on observe un rebond.

On reprend des doses fortes de corticoïdes et on remplace l'INH par le 1314 Th, le 21-11-61. A ce moment, une deuxième bronchoscopie montre la cicatrisation de la fistule observée en septembre. Le 8-12-61, régression nette du trouble de ventilation, qui se confirme le 29-12-61. Pas de rebond à l'arrêt du traitement hormonal le 8-2-62, et le 3-4-62 l'image thoracique est sensiblement normale. Le 1314 Th est poursuivi jusqu'au 17-7-62.

Il a été prescrit à la dose de 0,25 gr. (surface corporelle : 23 %, poids : 9,500 kg.), soit 25 mg./kg., dose donnée d'emblée et supportée sans aucun incident.

En résumé : excellente action du 1314 Th et de la corticothérapie (associés au PAS) sur un trouble de ventilation. Bonne tolérance.

Observation n° 66. - M... Graziella, 3 ans et demi.

Cuti positive le 27-1-59 ; pas de notion de cuti antérieure. Image thoracique sensiblement normale. Traitement : INH-PAS pendant six mois.

En février 1960, les clichés montrent des adénopathies hilaires et latéro-trachéales droites ainsi qu'un trouble de ventilation des segments ventral du lobe supérieur droit et antéro-interne du lobe moyen. Tubages négatifs malgré une fistule à la bronchoscopie.

Traitement : INH-PAS et corticothérapie le 10-3-60. En avril, régression du trouble de ventilation du lobe moyen et cicatrisation de la fistule. En juin 60, arrêt de la corticothérapie. Il persiste cependant une légère opacité dans le segment ventral.

En octobre, les adénopathies étant toujours volumineuses et l'image du ventral persistante, on arrête l'INH et on donne, le 26-10-60, 1314 Th et corticoïdes. En dix jours, régression très importante des adénopathies et de l'opacité du ventral, qui se poursuit sur les clichés ultérieurs. La corticothérapie est interrompue le 26-1-61, le 1314 Th étant donné jusqu'au 14-3-61.

Il a été prescrit à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 35 % - Poids : 14,500 kg.), soit 25 mg./kg., dose donnée d'emblée. Poids stationnaire pendant le traitement.

En résumé, excellente action du 1314 Th associé aux corticoïdes (et au PAS) sur des adénopathies et un trouble de ventilation persistant depuis huit mois. Tolérance médiocre.

Observation n° 67. - A... Ginette, 9 ans.

Cuti négative en décembre 1960, positive en avril 1961 (découverte à l'occasion d'un érythème noueux). Radiologiquement, adénopathie hilaires droites. Tubages négatifs. Traitement : INH-PAS le 21-4-61.

En janvier 62, trouble de ventilation débutant du sous-segment interne du Nelson droit, qui se confirme en mars. L'adénopathie hilaires persistant, par ailleurs, volumineuse, on arrête l'INH et on donne à partir du 23-3-62 du 1314 Th associé à la corticothérapie. Le 16-5-62, le trouble de ventilation a entièrement disparu. Arrêt de la corticothérapie le 18-7-62. L'adénopathie est alors inchangée et elle persiste sur les clichés ultérieurs.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 50 % - Poids : 24,900 kg.), soit 20 mg./kg., dose atteinte en sept jours. Quinze jours après le début du 1314 Th, acné du visage (survenue à la suite d'une exposition au soleil), améliorée par la vitamine PP. Après quatre mois et demi de traitement, le 3-8-62, apparition d'un ictère : un vomissement sanglant au cinquième jour de son évolution. Biologiquement, atteinte cellulaire (baisse du taux de prothrombine) et réactions de floculation normales font évoquer une cause toxique. Le 1314 Th est arrêté et l'ictère guérit en une vingtaine de jours. Une tentative de reprise du médicament le 7-10-62 (125 mg. puis 250 mg. le 15-10-62) entraîne une ascension des transaminases SGPT et la réapparition d'un subictère qui font interrompre le traitement le 19-10-62.

En résumé, le 1314 Th associé à la corticothérapie (et au PAS) a entraîné le nettoyage complet d'un trouble de ventilation, mais a eu un effet nul sur des adénopathies, onze mois après la découverte de la primo-infection. Tolérance mauvaise.

Observation n° 68. - T... Roland, 11 ans.

Cuti négative le 19 décembre 1960, positive le 19 février 1962. Radiologiquement, petite adénopathie hilaires gauche, nodule et trouble de ventilation du segment supérieur de la lingula. A la bronchoscopie, compression de la bronche lobaire supérieure gauche. Tubages négatifs.

Traitement : 1314 Th-PAS-hormonothérapie le 2-3-62. Le 16-5-62, régression importante du trouble de ventilation mais nodule peu modifié. Peu d'amélioration sur les clichés ultérieurs (et amputation de la branche supérieure de la lingula à la bronchographie). La corticothérapie est arrêtée le 4-8-62.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,75 gr. (surface corporelle : 80 % - Poids : 51,400 kg.), soit 15 mg./kg., dose donnée d'emblée. Chute pondérale importante malgré la corticothérapie associée. En outre, apparition au bout de trois mois et demi, après exposition au soleil, de lésions cutanées de type pellaireux sur le cou, le dos des mains, les régions inguinales et axillaires. L'administration de vitamine PP a entraîné une amélioration nette en quatre semaines et la guérison complète au bout d'un mois et demi.

En résumé : action médiocre du 1314 Th et de l'hormonothérapie (associés au PAS) sur un nodule et un trouble de ventilation récents. Tolérance mauvaise.

Observation n° 69. - K... Eliane, 6 ans et demi.

Cuti négative en avril 1957, positive le 30 novembre 1957 (découverte à l'occasion d'une adénopathie cervicale dont la ponction ramène du BK sensible à INH-PAS-Streptomycine). Radiologiquement, adénopathie hilare droite. Tubages négatifs.

Traitement : INH-PAS le 3-12-57. Injections locales d'INH-Hydrocortisone dans l'adénopathie cervicale. Après six mois de traitement, persistance d'une adénopathie cervicale importante. Pas de modifications radiologiques.

On ajoute au traitement général du 1314 Th le 19-6-58. Le 16-8-58, soit au bout de deux mois, ganglions cervicaux inchangés et clichés identiques. On arrête alors le 1314 Th. Les ponctions ganglionnaires qui n'ont jamais ramené de BK lors du traitement par le 1314 Th, en ramènent à nouveau en octobre, deux mois après son arrêt (le BK isolé à l'examen direct ne pousse pas en culture).

Le 1314 Th a été prescrit à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 50 % - Poids : 24,300 kg.), soit 20 mg./kg., dose donnée d'emblée. Elle a été mal supportée, entraînant un amaigrissement de 1,300 kg. en deux mois, ainsi que des cauchemars avec pleurs nocturnes, ayant nécessité l'adjonction de sédatifs nervins.

En résumé, action nulle du 1314 Th (+ INH-PAS), sept mois après la découverte de la primo-infection, sur des adénopathies externes et internes. Il a seulement permis la négativation des ponctions. Tolérance mauvaise.

Observation n° 70. - T... Dominique, 2 ans.

Cuti négative en mars 1958, positive en septembre 1959 (découverte à l'occasion d'adénopathies cervicales bilatérales). Les clichés montrent des adénopathies hilare et latéro-trachéale droites calcifiées et un nodule calcifié de la base droite, témoignant d'une primo-infection sévère déjà ancienne. Tubages négatifs, mais la ponction ganglionnaire ramène du BK (sensible à INH-PAS-Streptomycine).

Traitement : INH-PAS et corticothérapie le 20-10-59. La corticothérapie est arrêtée le 16-12-59 et le 25-12-59, devant l'absence de résultats du traitement, on remplace l'INH par le 1314 Th. Trois mois plus tard, fistulisation des ganglions cervicaux. Favorisée par cette fistulisation, la guérison s'accélère par la suite et le 1314 Th est arrêté le 25-12-60.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,25 gr. (surface corporelle : 30 % - Poids : 11,500 kg.), soit 20 mg./kg., dose donnée d'emblée et n'ayant entraîné aucun incident.

En résumé, le 1314 Th n'a pas empêché la fistulisation d'adénopathies externes, mais leur durée d'évolution a paru écourtée. Bonne tolérance.

Observation n° 71. - M... Bernard, 11 ans et demi.

Cuti négative en mai 1957, positive en décembre 1957 (image thoracique normale à cette date). En février 1958, adénite cervicale, traitée par INH pendant six mois. En septembre 1959, réapparition d'une adénopathie cervicale (un ganglion scalénique et un ganglion sous-angulo-maxillaire gauches) dont la ponction ramène du BK. Image thoracique sensiblement normale. Tubages négatifs.

Traitement : INH-PAS à partir du 22-9-59 et injections locales d'INH-Hydrocortisone. Le 21-1-60, fistulisation du ganglion sous-angulo-maxillaire en arrière duquel apparaît en mars un second ganglion volumineux.

On remplace alors l'INH par le 1314 Th le 18-3-60. Un mois plus tard, régression nette des ganglions. Le 22-7-60, soit après quatre mois de 1314 Th, disparition des adénopathies cervicales.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 65 % - Poids : 33 kg.), soit 15 mg./kg., dose donnée d'emblée. Pendant le traitement, courbe pondérale irrégulière et stationnaire dans son ensemble.

En résumé, excellent effet du 1314 Th (associé au PAS) sur des adénopathies externes, deux ans après le virage des réactions tuberculiques. Tolérance médiocre.

Observation n° 72. - H... Anne-Marie, 7 ans.

Cuti négative en janvier 1956, positive en juin 1956 (découverte à l'occasion d'une adénopathie sous-angulo-maxillaire droite). Image thoracique normale. Tubages et ponctions ganglionnaires négatifs.

Traitement : INH-PAS à partir de juin 56, et corticothérapie pendant trois semaines. En octobre 1956, fistule du ganglion cervical qui se ferme en quinze jours. En février 58, masse ganglionnaire persistante. On injecte localement INH et Hydrocortisone.

Le 19-6-58, devant la persistance de l'adénopathie, on ajoute au traitement général du 1314 Th. Le 1-7-58, régression nette du volume ganglionnaire. Le 25-7-58, fistulisation. Le 1314 Th est arrêté le 23-8-58, l'INH et le PAS étant poursuivis seuls.

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,50 gr. (surface corporelle : 60 % - Poids : 32 600 kg.), soit 15 mg./kg., dose atteinte en sept jours et supportée sans aucun incident.

En résumé, le 1314 Th a fait régresser une adénopathie externe évoluant depuis deux ans, sans en empêcher, semble-t-il, la fistulisation. Bonne tolérance.

Observation n° 73. - B... Yolande, 2 ans et demi.

Cuti négative en août 1958, positive en janvier 1959 (découverte à l'occasion d'une miliaire avec méningite). Traitement institué le 26-1-59 : INH-PAS-Streptomycine et corticothérapie (celle-ci jusqu'au 23-3-59, puis du 25-5-59 au 11-7-59).

La méningite guérit, les images de miliaire pulmonaire se nettoient et, en juillet 1959, l'image thoracique est sensiblement normale. Mais dès mai 1959, apparition d'une adénopathie sous-angulo-maxillaire droite, dont une ponction ramène du BK à l'examen direct.

Cette adénopathie n'étant pas modifiée par INH-PAS-Streptomycine, on remplace ces deux derniers, le 17-9-59, par le 1314 Th auquel on ajoute un traitement hormonal du 25-9-59 au 26-10-59. Après quinze jours de 1314 Th, diminution nette de l'adénopathie, mais rebond à l'arrêt de la corticothérapie, suivi d'une fistulisation le 17-11-59 (avec présence de BK à l'examen direct du pus ganglionnaire).

Le 1314 Th a été donné à la dose de 0,375 gr. (surface corporelle : 33 % - Poids : 13.600 kg.), soit 27 mg./kg., dose donnée d'emblée. Aucun incident sous corticothérapie. Mais des vomissements répétés à l'arrêt du traitement hormonal ont obligé à baisser la dose à 0,25 gr.

En résumé, action assez satisfaisante du 1314 Th associé à la corticothérapie (et à l'INH) sur des adénopathies externes secondaires à une miliaire. Il a fait diminuer le volume ganglionnaire mais n'a pas empêché la fistulisation à l'arrêt de la corticothérapie. Il a, semble-t-il, accéléré la guérison. La tolérance a été mauvaise.

CONCLUSIONS

A la lumière de 80 observations d'enfants traités à Brévannes par l'Ethionamide per os, en association avec au moins un autre médicament antituberculeux (le plus souvent le PAS), nous avons essayé de préciser les indications de ce traitement dans différentes formes de la tuberculose infantile, et avons exposé les résultats obtenus.

La tolérance de l'Ethionamide est nettement meilleure chez l'enfant que chez l'adulte, bien qu'elle soit souvent assez médiocre du point de vue digestif. Ce médicament est appelé à jouer un rôle de plus en plus important dans le traitement des tuberculoses de l'enfant.

Son intérêt est particulièrement évident dans les tuberculoses primaires ou post-primaires à bacilles résistants aux autres médicaments antituberculeux : dans 15 observations où les bacilloscopies étaient positives de façon répétée avant son emploi, nous avons obtenu leur négativation dans tous les cas. Dans 12 de ces observations, aucun tubage n'a été positif pendant le traitement par le 1314 Th, que ce soit à l'examen direct où à la culture ; dans 3 cas seulement, la négativation a été plus tardive, et on a retrouvé du bacille de Koch au tubage au bout de respectivement trois semaines, deux mois et deux mois et demi de traitement ; passé cette date, les bacilloscopies ont été constamment négatives.

La stérilisation des lésions, dans les tuberculoses ulcéro-caséeuses, permet de pratiquer si nécessaire une exérèse chirurgicale dans de bonnes conditions, avec des résultats post-opératoires satisfaisants.

En dehors des cas où le bacille est résistant, l'Ethionamide a également un intérêt indiscutable dans le traitement des formes communes de la tuberculose initiale de l'enfant. Les résultats sont d'autant plus favorables que le 1314 Th est institué plus précocement au cours de la maladie. Après six mois d'évolution les résultats sont en effet plus médiocres.

A la lumière de nos observations, plusieurs indications nous semblent valables :

— En premier lieu, les adénopathies médiastinales volumineuses. Le 1314 Th doit y être donné d'emblée, en association avec un autre médicament antituberculeux. Dans les cas où le volume ganglionnaire est particulièrement important, il peut être intéressant d'associer la corticothérapie ; la régression ganglionnaire est alors plus franche, et un rebond à l'arrêt du traitement est moins à craindre avec l'Ethionamide qu'avec l'Isoniazide.

— Dans toutes les tuberculoses aiguës, qu'il s'agisse de miliaire, de méningite, il est capital d'adjoindre au traitement habituel par Isoniazide, Streptomycine et PAS de l'Ethionamide jusqu'à ce que la sensibilité du bacille soit connue, a fortiori si la corticothérapie a été également entreprise.

— Dans les troubles de ventilation et aussi, semble-t-il, dans les pleurésies, traités par hormonothérapie, l'adjonction de 1314 Th paraît diminuer la fréquence des rebonds à l'arrêt du traitement.

— L'action de l'Ethionamide per os sur l'évolution des adénopathies tuberculeuses externes est plus difficile à apprécier. Mais en fait le traitement le plus actif de ces adénites est constitué par le 1314 Th en utilisation locale.

Après incision à minima au vaccinostyle, et évacuation du contenu ganglionnaire, l'instillation d'une suspension de 1314 Th et d'hydrocortisone, répétée deux fois par semaine en moyenne, permet d'assécher les adénopathies en quelques semaines. La fistulisation spontanée, avec ses cicatrices disgracieuses, est ainsi évitée, et la guérison est obtenue rapidement, avec une cicatrice très discrète.

Signalons enfin l'heureux effet qu'a sur la cicatrisation des fistules tuberculeuses l'application locale de poudre de 1314 Th.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLAN (G.W.), LESS (A.W.) et ROBERTS (G.B.S.) : Un essai de l'Ethionamide.
Brit. J. Dis. Chest, 55 - 91 - avril 1961.
2. AMOUROUX (P.), HERNE (N.) et SCHIPMAN (C.) : A propos d'une tuberculose péricardio-pleuro-pulmonaire.
Presse Médicale, 69 - N° 17 - 783 - 8 avril 1961.
3. BARBE (A.), ROUSSEL (A.) et BOSQUI (J.) : Primo-infection tuberculeuse ganglio-pulmonaire traitée par le 1314 Th.
Communication à la Société de Médecine de Marseille - 24 juin 1959.
4. BASILICO (F.), CERCHIAI (E.) et RIMOLDI (R.) : Taux sanguins d'Ethionamide après administration orale et rectale.
Atti Soc. Lombarda Sci. Med. Biol. 14 - N° 3 - 1959.
5. BAUDRY (A.) : Le 1314 Th en association à la Viomycine et à la Terramycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire de la race noire. (A propos de 51 observations).
Acta. Tuberc. Pneumol. Belg. 52 - N° 1 - 40 - janvier-février 1961.
6. BAZZERLA (M.) : Action curative de l'Ethionamide dans la tuberculose pulmonaire.
Gazz. Med. Ital. 120 - N° 11 - 438 - novembre 1961.
7. BERNARD (E.), WEIL (J.) et PROTEAU (J.) : Extension des indications du traitement chirurgical dans les cas graves de la tuberculose pulmonaire grâce aux nouveaux bactériostatiques et aux méthodes de réanimation.
Rev. Tuberc. 22 - N°s 10-11 - 960 - octobre-novembre 1958.
8. BERNARD (E.) et ISRAEL (L.) : Traitement des tuberculeux pulmonaires avec bacilles résistants aux médicaments antituberculeux « majeurs ».
La Revue du Praticien, 11 - N° 3 - 243 - 21 janvier 1961.
9. BOYER (C.) : Contribution à l'étude clinique et bactériologique de l'Ethionamide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire.
Thèse - Marseille - 1961.

10. BROCARD (H.), DESVIGNES (P.), BRINCOURT (J.) et BEUST (M.) :
Traitement d'une méningite tuberculeuse survenue au cours d'un
traitement antibiotique prolongé.
Rev. Tuberc. - Paris - 23 - N° 1 - 106 - janvier 1959.
11. BROUET (G.) : Thioamide de l'acide alpha-éthylisonicotinique (1314 Th).
Etudes cliniques.
Bull. Union Internat. Tuberc. 28 - N°s 3-4 - 228 - 1958.
12. BROUET (G.) : L'alpha-éthyl-thioisonicotinamide. Résultats cliniques.
Bull. Union Internat. Tuberc. 29 - N° 3 - 577 - juillet-octobre
1959.
13. BROUET (G.) : Les nouvelles médications antituberculeuses.
Revue du Praticien. 10 - N° 3 - 267 - 21 janvier 1960.
14. BROUET (G.) et MARCHE (J.) : Indications du thioamide de l'acide
alpha-éthyl-isonicotinique (1314 Th).
Sem. Hôp. Paris 36 - N° 46 - 2449 - 4 octobre 1960.
15. BROUET (G.) et MARCHE (J.) : Manifestations pellagreuses induites par
certaines chimiothérapies antituberculeuses.
Bull. Acad. Nation. Méd. 145 - N°s 22-23-24 - 1961.
16. BROUET (G.), MARCHE (J.), CHEVALLIER (J.), NICOLLE (M.) et
NEVOT (P.) : Traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire
commune récente par l'association d'Isoniazide et d'Ethionamide.
Rôle probable des carences vitaminiques et en particulier de l'ani-
cotinose dans la genèse des accidents.
Presse Médicale. 69 - N° 24 - 1097 - 20 mai 1961.
17. BURGHARD (G.), MACKEN (J.) et PATE (H.) : L'Ethionamide dans le
traitement de la tuberculose infantile.
Arch. Franç. Pédiatrie. 1960 - 10.
18. CHAMBATTE (C.), PERNOD (J.), MOREAU (A.), BOUSQUET (C.),
ENJALBERT (M.) et LEDEDENTE (A.) : Le thioamide de l'acide
alpha-éthyl-isonicotinique dans le traitement de la tuberculose pul-
monaire chronique de l'adulte. (Etude de 48 cas traités pendant une
période de deux à trois mois).
Rev. Tuberc. Pneumol. 23 - N° 4 - 407 - avril 1959.
19. CHATARD (J.), BERMI (Y.), BRIDOUX (A.), GONAND (M.) et CHA-
TARD (P.) : Le 1314 Th dans la pratique sanatoriale.
Bull. Médic. de Cambo. 24 - N° 85 - 17 - 1^{er} trimestre 1960.
20. CHERNOUK (A.M.), BREGER (M.A.) et BALIN (I.R.) : Etude de l'acti-
vité bactériostatique et chimiothérapique du produit antituberculeux
1314 Th et de son chlorhydrate.
Bull. Biol. Med. exp. Ac. Sc. Med. U.R.S.S. 10 - 34 - 1958.
21. CHEVRE (A.) : Contribution à l'étude de l'Ethionamide dans la tuber-
culose pulmonaire.
Thèse - Rennes - 1961.

22. CLARKE (G.B.M.) et O'HEA (A.J.) : La tuberculose pulmonaire chronique. Traitement par l'Ethionamide associé à la Cyclosérine ou à l'Oxytétracycline.
Brit. Med. N° 5226 - 636 - 4 mars 1961.
23. COHEN (R.) et coll. : Fondation « Sanatorium des étudiants » et « Dispensaire Guy-Renard » : Etude à court terme des traitements par le 1314 Th. (Travail préliminaire).
Rev. Tuberc. 23 - N°s 2-3 - 185 - 1959.
24. COLAS (A.) : Etude à court terme du traitement de la tuberculose par l'Ethionamide (1314 Th).
Thèse - Lyon 1960.
25. Colloque dirigé par G. CANETTI aux Journées de Laënnec (30 avril et 1^{er} mai 1959) : Aspect pratique du problème de la résistance du bacille de Koch aux médications antibacillaires.
Le Poumon et le Cœur, 15 - N° 10 - 1035 - décembre 1959.
26. Colloque dirigé par E. BERNARD aux Journées de Laënnec (30 avril et 1^{er} mai 1959) : Acquisitions récentes en chimiothérapie antituberculeuse.
Le Poumon et le Cœur, 15 - N° 10 - 1085 - décembre 1959.
27. DADDI (G.), CORDA (M.), GRASSI (C.) et SACERDOTI (C.) : Premières observations cliniques sur le traitement de la tuberculose pulmonaire par l'éthyl-iso-thioamide.
Giornale italiano della tubercolosi e delle malattie del torace, 12 - 1958.
28. DEBRE (R.) : Le traitement de la tuberculose primaire de l'enfant.
Maroc Médical. N° 430 - 223 - mars 1961.
29. DESBUQUOIS : 133 observations de méningites tuberculeuses d'enfants.
Revue méd. Tours, 1 - N° 9 - 665 - novembre 1960.
30. DE SIMONI (G.), BOCCITO (G.), SALOMONE (G.) et FRISANI (G.) : Comportement de quelques indices biologiques chez des sujets atteints de tuberculose pulmonaire soumis à un traitement par éthyl-iso-thioamide.
Ann. Ist. Carlo Forlanini, 20 - N° 4 - 549 - 1960.
31. DE VOOGD (A.) et Mlle FINIELZ (H.) : Le traitement de la primo-infection par l'association INH-Ethionamide à doses élevées. Impressions d'ensemble après deux années d'expérience.
Soc. Franç. de la Tuberculose, 10 mars 1962.
32. DE VOOGD (A.) et MOUNEY (M.) : Intérêt du traitement de la primo-infection tuberculeuse sévère par l'association INH-Ethionamide (1314 Th). Rôle de l'avitaminose PP dans la genèse des incidents thérapeutiques.
Rev. Tuberc. et Pneumol. 25 - N° 4 - 411 - 1961.

33. DUGOIS (P.), MACARY (C.) et COLOMB (L.) : Acné et Lucite des mains chez une malade traitée par le 1314 Th.
Lyon Médical. N° 48 - 969 - 29 novembre 1959.
34. EULE (H.) : Observations cliniques sur l'emploi de l'Iridocin (Ethionamide).
Therapeutische Bericht. 33 - 194 - 1961.
35. FOUQUET (J.), DENIS (J.) et CALMAN (F.) : Action du Sorbitol dans les traitements antibiotiques prolongés.
Sem. Hôp. Paris 37 - N°s 42-43 - 4 - août 1961.
36. FOUQUET (J.), Mlle HEIMANN (V.), TEYSSIER (L.), RIST (N.), GRUMBACH (F.) et LIBERMANN (D.) : Méningite tuberculeuse à germes résistants d'emblée à l'Isoniazide et à la Streptomycine (Réflexions sur le traitement actuel de la méningite tuberculeuse).
Rev. Tuberc. Paris - 22 - N°s 5-6 - 490 - 1958.
37. FOUQUET (J.), TEYSSIER (L.), CORNU (C.) et Mlle HEIMANN (V.) : Association Isoniazide-Ethionamide dans le traitement de la méningite tuberculeuse. Supériorité de l'introduction par la voie veineuse.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 113 - N° 5 - 411 - 1962.
38. FRENKEL : Essai du Trécator chez les tuberculeux pulmonaires.
Polskiego Tygodnika Lekarskiego (Pologne). N° 38 - 1961.
39. GARDNER (T.S.), WENIS (E.) et LEE (J.) : Synthèse de composés pour la chimiothérapie de la tuberculose IV. La fonction amide.
J. Org. Chem. 19 - 753 - 1954.
40. GERBEAUX (J.) : Le traitement chirurgical de la tuberculose pneumoganglionnaire de l'enfant. Rapport médical.
Rev. Tuberc. - Paris. 26 - N° 1 - 62 - janvier 1962.
41. GERBEAUX (J.), Mmes BACULARD (A.), HEBERT-JOUAS (J.), et COUVREUR (J.) : Premiers essais de traitement de la tuberculose de l'enfant par le thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique.
Arch. Franç. Pédiatrie. 1959 - 9.
42. GERNEZ-RIEUX (C.), TACQUET (A.), FOURNIER (P.) et MACQUET (V.) : Notre expérience du 1314 Th (Trécator) dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Lille Médical. 5 - N° 1 - Janvier 1960.
43. GIROUX (M.) : Etude expérimentale in vivo (cobayes et souris) du 1314 Th sur des souches de streptomycino-PAS-isoniazido-résistantes de *Mycobacterium Tuberculosis*.
Laval Méd. 30 - N° 5 - 587 - 1960.
44. GOURIOU (P.Y.) : L'Ethionamide. Son utilisation vis-à-vis des tuberculoses isoniazido-résistantes.
Thèse - Paris - 1960.

45. GRAY (D.G.), HAMILTON (E.J.) et EIDUS (L.) : Etude clinique et étude de laboratoire du Thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique (1314 Th).
Canad. Med. Ass. J. 86 - N° 7 - 317 - 17 février 1962.
46. GRUMBACH (F.), RIST (N.), LIBERMANN (D.), MOYEUX (M.), CALS (S.) et CLAVEL (S.) : Activité antituberculeuse expérimentale de certains thioamides isonicotiniques substitués sur le noyau.
C.R. Acad. Sciences. 242 - 2187 - 1956.
47. HAMILTON (E.J.), EIDUS (L.) et LITTLE (E.) : Etude comparée in vivo de l'Isoniazide et du Thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique.
Amer. Rev. Resp. Dis. - 85 - N° 3 - 407 - Mars 1962.
48. HEAGI (V.) (service du Dr HAEFLIGER) : Le traitement de la tuberculose pulmonaire par l'Ethionamide (Trécator).
Schweiz. Z. Tuberk. 18 - 218 - 1961.
49. HOFFMANN (P.), NICKEL (L.) et JUNGHANS (G.) : Résultats obtenus avec le tuberculostatique « Iridozin » (Bayer 5312).
Tuberkuloseartz. 15 - N° 1 - 18 - Janvier 1961.
50. JOLY (H.) et SCHERDING (J.P.) : Le 1314 Th dans la chirurgie de la tuberculose pulmonaire.
Presse Médicale. 67 - N° 43 - 1.600 - 19 septembre 1959.
51. LIBERMANN (D.), RIST (N.) et GRUMBACH (F.) : Sur l'activité tuberculostatique in vitro et in vivo de quelques γ = dérivés fonctionnels de la pyridine.
Bull. Soc. Chim. Biol. 33 - 231 - 1956.
52. LIBERMANN (D.), RIST (N.), GRUMBACH (F.) et CALS (S.) : Sur les relations entre la constitution chimique et le pouvoir tuberculostatique des thioamides isonicotiniques substitués.
Bull. Soc. Chim. Biol. 39 - N°s 9-10 - 1957.
53. LUCCHESI (M.), ZUBIANI (M.) et TERMINE (A.) : Activité bactériostatique et bactéricide du thioamide de l'acide α -éthyl-isonicotinique sur le *Mycobacterium tuberculosis*.
Ann. Ist. Carli Forlanini. 19 - N° 4 - 451 - 1959.
54. MALLERON (Y.) : La méningite tuberculeuse du jeune adulte : étude clinique et thérapeutique (A propos de 80 cas traités par INH).
Thèse - Paris - 1961.
55. MARION (L.), MARCHESE (J.) et AIGUEPERSE (J.) : 148 résections pour tuberculose cavaire bacillifère. Corrélation entre la résistance des germes, l'antibiochimiothérapie de couverture opératoire (Isoniazide, Ethionamide, Streptomycine, Cyclosérine) et l'apparition des complications tuberculeuses homolatérales.
Rev. Tuberc. Pneumol. 24 - N°s 9-10 - 998 - Septembre-octobre 1960.

56. MELTZER (R.I.), LEWIS (A.D.) et KING (J.A.) : Substances antituberculeuses. IV. Thioamides.
J. Amer. Chem. Soc. 77 - 4.062 - 1955.
57. MOLINAC (C.), COSTAGLIOLA (M.) et GOUJON (M.) : Note sur les résultats du traitement par le 1314 Th des tuberculoses pulmonaires chroniques.
Presse Médicale. 68 - N° 19 - 743 - 16 avril 1960.
58. MOULDING Jr. (T.S.) et GOLDSTEIN (S.) : Hépatotoxicité due à l'Ethionamide.
Amer. Rev. Resp. Dis. 86 - N° 2 - 252 - Août 1962.
59. NGUYEN DUONG DON (J.) : Traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire commune par association de l'Isoniazide et de l'Ethionamide.
Thèse - Paris - 1961.
60. NICKEL (L.) : Résultats obtenus avec un nouveau tuberculostatique, l'Iridocin (Ethionamide), dans toutes les formes de tuberculose pulmonaire.
Therapeutische Berichte. 33 - 197 - 1961.
61. PERNOD (J.), CHAMBATTE (C.), BATIME (J.) et KERMAREC (J.) : Le traitement actuel de la méningite tuberculeuse de l'adulte jeune (A propos de 90 observations).
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris. 113 - N° 9 - 679 - 1962.
62. PHILLIPS (S.) et TREVATHAN (R.D.) : Elévation du taux sérique de la transaminase oxalo-acétique glutanique et possibilité d'hépatotoxicité accompagnant l'administration d'Ethionamide.
Amer. Rev. Resp. Dis. 86 - N° 2 - 268 - Août 1962.
63. POOLE (G.W.) et SCHNEEWEIS (J.) : Neuropathie périphérique due à l'Ethionamide.
Amer. Rev. Resp. Dis. 84 - N° 6 - 890 - Décembre 1961.
64. RIST (N.) : Etude expérimentale d'un nouveau médicament antituberculeux : le thioamide de l'acide α -éthyl-isonicotinique.
Atti d. Soc. Lombarda d. Sc. Med. Biol. 11 - 338 - 1956 (Suppl.).
65. RIST (N.) : Le Thioamide de l'acide α -éthyl-isonicotinique (1314 Th).
Bull. Union Internat. Tuberc. 28 - N°s 3-4 - 220 - 1958.
66. RIST (N.) : Un nouveau médicament antituberculeux : l'Ethionamide ou 1314 Th.
Vie Médicale. 40 - S2 - Noël 1959.
67. RIST (N.) : L'activité antituberculeuse de l'Ethionamide. L' α -éthyl-thio-isonicotinamide ou 1314 Th. Etude expérimentale et clinique.
Adv. in Tuberc. Res. 10 - 1960.
68. RIST (N.) : Mécanisme d'action des associations antibacillaires.
Path. et Biol. 8 - N°s 17-18 - 1631 - Septembre 1960.

69. RIST (N.), GRUMBACH (F.), LIBERMANN (D.), MOYEUX (M.), CALS (S.) et CLAVEL (S.) : Un nouveau médicament antituberculeux actif sur les bacilles isoniazido-résistants : le thioamide de l'acide α -éthylisonicotinique. Etude expérimentale.
Rev. Tuberc. 22 - N^{os} 2-3 - 278 - Février-mars 1958.
70. ROUTIER (J.), AUDRIN (J.) et Mme BOYER : Etude de la sensibilité de 153 souches de bacilles tuberculeux à l'Ethionamide.
Le Poumon et le Cœur. - N^o 7 - 657 - 1960.
71. ROUTIER (J.), LE CAM (J.), MARTIN (J.) et CERATI (P.) : Amélioration de la tolérance digestive à l'Ethionamide par l'administration simultanée de sorbitol.
Soc. de Pneumo-Phtisiol. du Sud-Est. - 29 mai 1960.
72. SACREZ (R.), BURGHARD (G.) et PLANTE (E.) : Un cas de contamination tuberculeuse par germes à sensibilité diminuée à certains tuberculostatiques.
Arch. Franç. Pédiatrie. 17 - N^o 3 - 407 - 1960.
73. SCHERDING (J.P.) : Communication sur l'utilisation d'un nouvel anti-tuberculeux, le 1314 Th.
Bull. Mém. Soc. Méd. Passy. 25 - N^o 45 - 13 - 1959.
74. SCHERDING (J.P.) : Bilan clinique après un an d'utilisation du 1314 Th dans la station de Passy.
Bull. Mém. Soc. Méd. Passy. 25 - N^o 47 - 257 - 1959.
75. SERRES (J.) : Réactions cutanées au cours de la cure antibiotique de la bacilliose pulmonaire en milieu sanatorial.
Sem. Hôp. Paris. 37 - N^o 57 - 2.736 - 8 octobre 1961.
76. SOMNER (A.R.) : Le 2-éthylisothionicotinamide (1314) dans la tuberculose pulmonaire : essai contrôlé de l'intolérance au produit.
Tubercle. 40 - 457 - 1959.
77. SPINA (G.), LUCCHESI (M.) et BANCALE (A.) : Recherches cliniques sur l'action du thioamide associé à d'autres chimio-antibiotiques dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Riv. Tuberc. Malattie App. Resp. 9 - N^o 1 - 9 - 1961.
78. Symposium présidé par E. JANCÍK, tenu à Paris le 8 septembre 1960 : Traitement des tuberculeux pulmonaires présentant des bacilles résistants aux trois médicaments majeurs.
Bull. Union Internat. Tuberc. 31 - N^o 1 - 3-71 - Juillet 1961.
79. TACQUET (A.), MACQUET (V.) et GERNEZ-RIEUX (C.) : Sur un nouveau procédé d'administration de l'Ethionamide.
Rev. Tuberc. 25 - N^o 4 - 339 - Avril 1961.
80. TOUSSAINT-FRANCX (J.P.) et (Y.) : Un nouveau tuberculostatique : le 1314 Th. Premières observations.
Le Scalpel (Belgique). 112 - N^o 42 - 1.015 - 17 octobre 1959.

81. TRUC (E.), SCHILLIRO (R.) et DION : Le 314 Th en tuberculose urinaire.
Presse Médicale. 69 - N° 1 - 18 - 7 janvier 1961.
82. VERAN (P.), MOIGNETEAU (C.), COTTIN (S.), CLOUARD (P.) et Mme DUBIGEON : Le traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire commune par les perfusions d'Ethionamide et d'Isoniazide.
Presse Médicale. 70 - N° 33 - 1.608 - 7 juillet 1962.
83. VERAN (P.), MOIGNETEAU (C.) et GEFFRIAUD (M.) : Le traitement d'attaque des tuberculoses récentes et graves soignées pour la première fois, par l'association de l'Isoniazide au 1314 Th, avec Streptomycine ou PAS.
Rev. Tuberc. et Pneumol. 25 - N° 7-8 - Juillet-août 1961.
84. VERAN (P.), MOIGNETEAU (C.), GEFFRIAUD (M.), TRICHEREAU (R.) et CORDIER (M.) : L'Ethionamide (1314 Th) dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Sa place possible près de l'Isoniazide dans la thérapeutique d'attaque.
Presse Médicale. 69 - N° 1 - 30 - 7 janvier 1961.
85. VERAN (P.), MOIGNETEAU (C.), TRICHEREAU (R.) et RIST (N.) : Le 1314 Th ou Thioamide de l'acide α -éthyl-isonicotinique dans le traitement de la tuberculose cavitaires.
Rev. Tuberc. et Pneumol. 23 - N°s 5-6 - 533 - Mai-juin 1959.
86. VERAN (P.), RIST (N.), TRICHEREAU (R.) et MOIGNETEAU (C.) : Un nouveau médicament antituberculeux, le thioamide de l'acide α -éthyl-isonicotinique ou 1314 Th dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Presse médicale. 67 - N° 43 - 1.597 - 19 septembre 1959.
87. Veterans Hospital - Madison (Wisconsin) : Thioisonicotinamide.
Quart. Prog. Rep. Vet. Adm. Chem. Tub. 10 - N° 3 - 44 - 1955.
88. ZAPATERO (J.), GARCIA MORENO (F.), MONTURIOL (J.), CAMARERO (F.) et SANTAMARIA (A.) : L'Ethionamide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Rev. Clin. Española. 82 - N° 6 - 411 - 30 septembre 1961.

TABLE DES MATIERES

Introduction	23
Historique	25
L'Ethionamide	27
Etude de l'Ethionamide employé par voie générale :	
1° Conditions d'étude	31
2° La tolérance du médicament	33
3° L'action du traitement	39
— L'état général	40
— Les signes radiologiques	41
— Les signes bactériologiques	48
— Les cas particuliers	53
L'Ethionamide en utilisation locale	55
Observations retenues pour juger de l'efficacité de l'Ethionamide employé par voie générale	59
Conclusions	85
Bibliographie	87

Vu et approuvé,
le Président de Thèse.
Signé : Pr. Julien MARIE

Vu,
le Doyen de la Faculté
de Médecine.
Signé : Pr. Léon BINET

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur
de l'Université :
ROCHE.

